

Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

SKRIPSI



Oleh:
SRI WAHYUNI
145090200111001

JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018

repository.ub.ac.id

Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains dalam bidang Kimia



JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

oleh:

SRI WAHYUNI

145090200111001

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal **19 JUL 2018**
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Kimia

Pembimbing I

Siti Mariyah Ulfa, S.Si, M.Sc, Dr.Sc

NIP. 198104062005022009

Pembimbing II

Moh. Farid Rahman, S.Si, M.Si

NIP. 197007201997021001



Mengetahui Ketua Jurusan Kimia
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D

NIP. 197310202002121001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : SRI WAHYUNI

NIM : 145090200111001

Jurusan : Kimia

Penulis skripsi berjudul:

Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

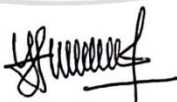
Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, Juli 2018

Yang menyatakan,



(Sri Wahyuni)

NIM. 145090200111001

Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

ABSTRAK

Timokuinon merupakan senyawa turunan benzokuinon yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes dan antimikroba. Modifikasi struktur turunan benzokuinon banyak dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawanya. Pada penelitian ini modifikasi senyawa 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon dilakukan dengan penambahan gugus alkil sebanyak sepuluh karbon (C_{10}) melalui reaksi alkilasi menggunakan asam bromoundekanoat dan penambahan kation fosfonium melalui reaksi substitusi menggunakan trifenilfosfin. Reaksi alkilasi menghasilkan senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ) dan reaksi substitusi menghasilkan senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB). Berdasarkan analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer 1H -NMR dan ^{13}C -NMR terbentuk produk BDQ sebesar 28,18% dan produk TFB sebesar 12,52%. Penentuan nilai koefisien partisi dihasilkan nilai log P timokuinon, BDQ dan TFB masing-masing 2,50; 4,97 dan 3,03. Hal ini menunjukkan bahwa TFB dan BDQ merupakan senyawa yang lebih mudah menembus membran dibandingkan timokuinon.

Kata kunci: timokuinon, benzokuinon, alkilasi, substitusi kation fosfonium, koefisien partisi

Synthesis of [10-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)decyl]triphenylphosphonium bromide and Determination of Partition Coefficients in an Octanol-Water System

ABSTRACT

Thymoquinone is one of benzoquinone derivative that has bioactivity as an antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antidiabetic and antimicrobial. Structure modification of benzoquinone have been widely explored in order to increase its bioavailability. In this research, modification of 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone was performed by the addition of carbons (C₁₀) alkyl groups by alkylation reaction using bromoundecanoic acid and substitution of bromin by phosphonium cations. The alkylation reaction gave 2-(10-bromodesil)-3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dione (BDQ) compound and the substitution reaction yields [10-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)decyl]triphenylphosphonium bromide (TFB). Based on analysis using UV-Vis spectrophotometer, FTIR spectrophotometer, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectrometers, the BDQ was obtain in 28.18% yield, where as TFB in 12.52% yield. Based on the coefficient partition calculation using HPLC, log P of tymoquinone, BDQ and TFB is 2.50; 4.97 and 3.03, respectively. It showed that TFB and BDQ are compounds that more easily to penetrate the membrane than thymoquinone.

Keywords: thymoquinone, benzoquinone, alkylation, substitution phosphonium cation, partition coefficient

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dan Penentuan Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air”** sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Sains dalam bidang Kimia, FMIPA, Universitas Brawijaya. Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Ibu Siti Mariyah Ulfa, S.Si., M.Sc., Dr. Sc selaku dosen pembimbing I dan Bapak Moh. Farid Rahman, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing II atas segala bimbingan, ilmu pengetahuan, waktu, saran, dukungan dan doa selama penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Dosen penguji seminar proposal, kemajuan dan ujian tugas akhir atas saran kepada penulis
3. Bapak Prof.Dr.Ir. Chanif Mahdi, MS selaku dosen penasehat akademik atas saran dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama masa studi.
4. Bapak Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Ketua Jurusan Kimia beserta segenap staff pengajar dan karyawan Jurusan Kimia atas fasilitas dan saran yang diberikan kepada penulis selama masa studi.
5. Kedua orang tua penulis, Bapak Dukut dan Ibu Sukinem serta kakak-kakak penulis, Kak Sulasno, Kak Sri Purwanti, Kak Tri Suryaningsih atas doa, ilmu, dukungan dan kasih sayang kepada penulis selama ini.
6. Sahabat-Sahabat penulis, atas doa dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama ini.
7. Teman-teman dan kakak-kakak bimbingan Ibu Siti Mariyah Ulfa, Indah N.P., S.Si., M.Sc, Yuni Nanda Lestari, Khusnul Khatimah, Tri Vany, Tia Aulia dan Rizki Imani dan teman-teman tugas akhir kimia organik atas dukungan dan bantuan kepada penulis selama penelitian.
8. Teman-temang kimia angkatan 2014 atas pengalaman, doa, motivasi dan bantuan kepada penulis selama ini.

9. Semua pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi yang tidak dapat penulis tuliskan satu persatu. Terimakasih atas doa, dukungan dan bantuan kepada penulis selama ini

Akhir kata saya mohon maaf apabila ada kesalahan dalam penulisan skripsi ini, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan yang dibutuhkan oleh pembaca.

Malang, Juli 2018

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Senyawa Turunan Benzokuinon	5
2.2 Alkilasi dan Dekarboksilasi	6
2.3 Spektrofotometer UV-Vis	7
2.4 Spektrofotometer FT-IR	8
2.5 Kromatografi Lapis Tipis	8
2.6 Kromatografi Kolom	9
2.7 NMR (<i>Nucleic Magnetic Resonance</i>)	10
2.8 HPLC (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)	11
2.9 Koefisien Partisi	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	13
3.2 Alat dan Bahan	13
3.2.1 Alat	13
3.2.2 Bahan	13
3.3 Tahapan Penelitian	13
3.3.1 Tahap penelitian sintesis	13

3.3.2	Penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	14
3.4	Prosedur Penelitian	14
3.4.1	Sintesis Bromoalkilkuinon	14
3.4.2	Sintesis Trifenilfosfonium bromida	14
3.4.3	Uji Sifat Fisikokimia Senyawa Hasil Sintesis	15
3.4.3.1	Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	15
3.4.3.2	Spektrofotometer FT-IR	15
3.4.3.3	Spektrofotometer UV-Vis	15
3.4.3.4	Spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$	16
3.4.4	Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Sistem n-Oktan-Air	16
3.4.4.1	Pembuatan buffer fosfat pH 7,4	16
3.4.4.2	Preparasi sampel	16
3.4.4.3	Pengukuran Nilai Koefisien Partisi Senyawa menggunakan HPLC	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1	Sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetil sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)	19
4.2	Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB)	26
4.3	Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Sistem Oktan-Air	32
4.3.1	Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa Timokuinon	33
4.3.2	Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa BDQ	34
4.3.3	Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa TFB	35
BAB V PENUTUP		
5.1	Kesimpulan	37
5.2	Saran	37
DAFTAR PUSTAKA		38
LAMPIRAN		42

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Posisi serapan Inframerah berdasarkan vibrasi ikatan gugus fungsi	8
Tabel 2.2	: Karakteristik <i>chemical shift</i> berdasarkan tipe proton pada $^1\text{H-NMR}$	10
Tabel 2.3	: Karakteristik <i>chemical shift</i> berdasarkan tipe karbon pada $^{13}\text{C-NMR}$	11
Tabel 3.1	: Komposisi senyawa pada penentuan nilai koefisien partisi	17
Tabel 4.1	: Data hasil sintesis senyawa BDQ	21
Tabel 4.2	: Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk BDQ	24
Tabel 4.3	: Interpretasi spektra $^{13}\text{C-NMR}$ produk BDQ	24
Tabel 4.4	: Data hasil sintesis senyawa TFB	27
Tabel 4.5	: Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk TFB	30
Tabel 4.6	: Interpretasi spektra $^{13}\text{C-NMR}$ produk TFB	32
Tabel 4.7	: Nilai koefisien partisi senyawa timokuinon	33
Tabel 4.8	: Nilai koefisien partisi senyawa BDQ	35
Tabel 4.9	: Nilai koefisien partisi senyawa TFB	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Struktur senyawa timokuinon	5
Gambar 2.2	: Mekanisme reaksi alkilasi Friedel Crafts	7
Gambar 2.3	: Mekanisme reaksi dekarboksilasi	7
Gambar 4.1	: Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida	19
Gambar 4.2	: Sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)	19
Gambar 4.3	: Reaksi dekarboksilasi	20
Gambar 4.4	: Spektra UV-Vis DBQ dan produk BDQ	21
Gambar 4.5	: Interpretasi gugus fungsi spektra FTIR DBQ dan produk BDQ	22
Gambar 4.6	: Spektra $^1\text{H-NMR}$ produk BDQ (CDCl_3 , 400MHz)	23
Gambar 4.7	: Spektra $^{13}\text{C-NMR}$ produk BDQ (CDCl_3 , 125MHz)	25
Gambar 4.8	: Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenil fosfonium bromida	26
Gambar 4.9	: Spektra produk BDQ dan produk TFB	27
Gambar 4.10	: Interpretasi gugus fungsi spektra FTIR produk BDQ dan produk TFB	28
Gambar 4.11	: Spektra $^1\text{H-NMR}$ produk TFB (CDCl_3 , 400MHz)	29
Gambar 4.12	: Spektra $^{13}\text{C-NMR}$ produk TFB (CDCl_3 , 125MHz)	31
Gambar 4.13	: Kromatogram senyawa timokuinon pada panjang gelombang 254 nm	33
Gambar 4.14	: Kromatogram senyawa timokuinon pada panjang gelombang 270 nm	34
Gambar 4.15	: Kromatogram senyawa BDQ	34
Gambar 4.16	: Kromatogram senyawa TFB	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A	Skema Kerja	
	A.1 Sintesis Bromoalkilkuinon	42
	A.2 Sintesis Trifenilfosfonium bromida	43
	A.3 Penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air	44
Lampiran B	Perhitungan	
	B.1 Sintesis Bromoalkilkuinon	46
	B.2 Sintesis Trifenilfosfonium bromida	47
	B.3 Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Oktanol-Air	47
	B.4 Perhitungan <i>yield</i> produk	49
	B.5. Perhitungan nilai koefisien partisi produk dalam sistem oktanol-air (3:7)	50
Lampiran C	Mekanisme Reaksi	
	C.1 Reaksi Dekarboksilasi	51
	C.2 Reaksi Alkilasi	51
	C.3 Reaksi substitusi trifenilfosfin	51
Lampiran D	Dokumentasi Penelitian	
	D.1 Sintesis Senyawa 2-(10-bromodesil)- 3,5-dimetilsiklo heksa-2,5-dien-1,4- dion (BDQ)	52
	D.2 Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil- 3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1 il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB)	53

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
KLT	Kromatografi Lapis Tipis
<i>R_f</i>	<i>Retardation factor</i>
FT-IR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
Nm	nano meter
UV-Vis	Ultraviolet-Visible
HOMO	<i>High Occupied Molecular Orbital</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Ppm	<i>part per million</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
DBQ	2,3-dimetil-1,4-benzokuinon
BDQ	2-(10-bromodesil)-3,5-dimethylsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion
TFB	[10-(2,4-dimetil-3,6-diokso sikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*, famili *Ranunculaceae*) yang dikenal sebagai *Habatussaudah* merupakan tanaman herbal di daerah Eropa dan Asia yang sudah lebih dari 2000 tahun lalu digunakan dalam bidang medis [1]. Dalam bidang farmakologi, minyak atsiri jintan hitam (0,4-0,45%) mempunyai bioaktivitas sebagai antipiretik, analgesik, anti-inflamasi, antimikroba [2], dan antioksidan [3]. Komponen utama dalam jintan hitam adalah timokuinon (26,8-57%), *p-cymene* (7,1-15,5%), karvakrol (5,8-11,6%), 4-terpineol (2-6,6%), andlongifolene (1-8%), *t-anethole* (0,25-2,3%) [4].

Timokuinon merupakan senyawa turunan benzokuinon dan sebagai penyumbang aktivitas farmakologis yang paling utama dalam minyak jintan hitam [5]. Berdasarkan uji *in vitro*, timokuinon mempunyai berbagai bioaktivitas antara lain sebagai antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes [6], antimikroba [7], dan antijamur [8]. Timokuinon juga dapat menghilangkan superoksida, hidroksil dan radikal bebas oksigen [9]. Selain itu, secara tidak langsung timokuinon dapat mengurangi produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitric oxide spesies* (RNS) [10].

Berdasarkan potensi yang dimiliki timokuinon, banyak penelitian bidang farmakologi yang menggunakan timokuinon sebagai antikanker, namun memiliki permasalahan pada bioavailabilitasnya. Faktornya adalah tingginya hidrofobisitas timokuinon yang menyebabkan kelarutan dalam media berair rendah, lipofilisitasnya yang buruk juga menyebabkan aktivitas timokuinon sebagai obat rendah serta sensitifitas timokuinon terhadap cahaya dan suhu yang menghalangi peningkatan bioavailabilitas [11]. Nilai koefisien partisi (log P) timokuinon sebesar 2,55 yang juga menyebabkan lipofilisitas timokuinon rendah [12].

Lipofilisitas obat merupakan sifat kelarutan obat dalam fasa lemak dan fasa air. Sifat kelarutan obat dapat dipengaruhi oleh struktur kimia obat sehingga parameter untuk menghubungkan antara struktur kimia obat dan aktivitas biologis sering digunakan nilai log koefisien partisi (log P) [13]. Koefisien partisi merupakan faktor

repository.ub.ac.id

yang menentukan permeabilitas obat melalui penghalang lemak atau membran biologis. Selain itu, koefisien partisi merupakan parameter lipofilisitas untuk interaksi obat dengan makromolekul maupun reseptor obat. Peningkatan lipofilisitas pada suatu senyawa dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur senyawa [14].

Penelitian Antonenko, dkk [15] melakukan modifikasi struktur kimia senyawa turunan benzokuinon dengan memperpanjang gugus alkil dan penambahan kation fosfonium menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik pada mitokondria. Penambahan kation fosfonium menghasilkan kation lipofilik yang mudah menembus membran [16].

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini dilakukan modifikasi struktur kimia senyawa turunan benzokuinon yaitu 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon dengan penambahan gugus alkil (C_{10}) dan kation fosfonium. Penentuan nilai koefisien partisi senyawa hasil sintesis diuji secara *in vitro* dalam sistem oktanol-air yang menggambarkan distribusi obat dalam tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana sifat fisikokimia senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida?
2. Bagaimana perbandingan nilai koefisien partisi senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dengan senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion dan timokuinon dalam sistem oktanol-air?

1.3 Batasan Masalah

1. Bahan dasar yang digunakan adalah 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon
2. Alkilasi yang dilakukan menggunakan asam 11-bromoundekanoat (C_{10})
3. Penentuan nilai koefisien partisi senyawa dalam oktanol-air dengan partisi 3:7

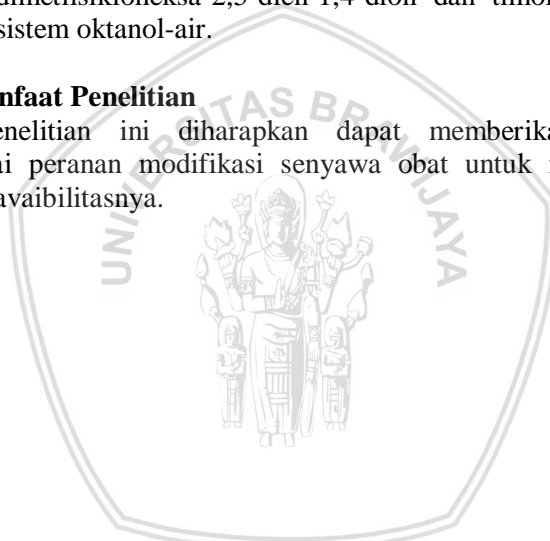
4. Penentuan nilai koefisien partisi senyawa dalam sistem oktanol-air dilakukan dengan metode *Shake Flask* (buffer fosfat pH 7,4) dan diukur menggunakan HPLC.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida.
2. Membandingkan nilai koefisien partisi senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenil fosfonium bromida dengan senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion dan timokuinon dalam sistem oktanol-air.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peranan modifikasi senyawa obat untuk meningkatkan sifat bioavailabilitasnya.

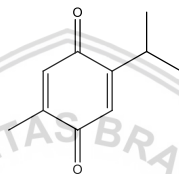




BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Senyawa Turunan Benzokuinon

Timokuinon (2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon) adalah komponen utama dalam minyak atsiri jintan hitam (26,8-57%) [4]. Timokuinon merupakan turunan benzokuinon yang memiliki rumus empiris $C_{10}H_{12}O_2$ dengan berat molekul 164,20 g/mol, titik didih 230-232°C dan titik leleh 45-47°C [17]. Struktur senyawa timokuinon adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Struktur senyawa timokuinon

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, timokuinon dapat melindungi organ tubuh terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas dan efek kemoterapi [8]. Selain itu, timokuinon mengandung analgesik, antiinflamasi dan melindungi dari efek karsinogenik bahan kimia [18]. Timokuinon secara *in vitro* menunjukkan aktivitas antitumor yang dapat melawan berbagai jenis sel kanker seperti, sel kanker kolorektal, sel leukemia myeloblastik dan kanker prostat [6]. Akan tetapi, potensi timokuinon sebagai senyawa obat terhambat dikarenakan tingginya hidrofobisitas yang menyebabkan masalah pada lipofilisitas dan bioavailabilitas [11].

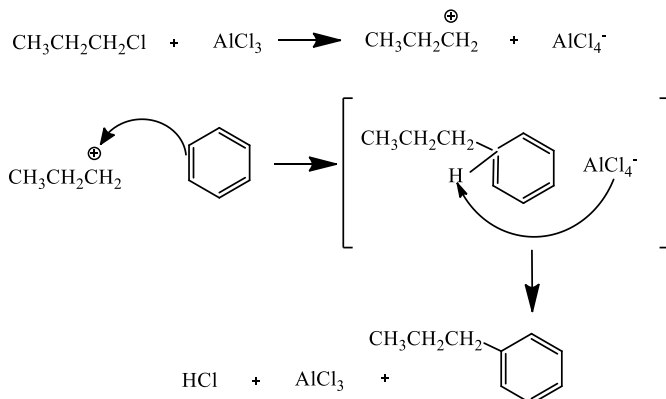
Lipofilisitas suatu senyawa merupakan faktor desain senyawa obat yang penting karena berhubungan dengan proses absorpsi, keberadaan senyawa di dalam sistem metabolisme dan ikatan protein. Kemampuan suatu senyawa untuk mencapai target pada organisme patogen dipengaruhi oleh kemampuan menembus membran sel. Salah satu parameter lipofilisitas yang sering digunakan adalah koefisien partisi (log P). Proses perjalanan obat dalam tubuh yang dikonsumsi secara oral berhubungan dengan koefisien partisi, mulai dari pemberian obat, melewati lapisan epitel

saluran pencernaan, melintasi selaput yang membatasi sistem peredaran darah, melintasi selaput kapiler menuju sel organ hingga akhirnya mencapai sel yang menimbulkan aktivitas farmakologisnya. Koefisien partisi juga berhubungan dengan kemampuan suatu obat untuk menembus sel target dalam organisme patogen [13].

Peningkatan bioavailabilitas senyawa timokuinon dan turunannya yang telah dilakukan Antonenko, dkk, [15] yaitu dengan penambahan gugus alkil pada cincin benzokuinon dan penambahan kation fosfonium untuk meningkatkan lipofilisitasnya sebagai ligan agar dapat menembus membran sel. Penambahan gugus alkil dapat mengatasi masalah lipofilisitas sedangkan penambahan halogen pada ujung alkil dapat mengatasi masalah kelarutan senyawa turunan benzokuinon [19]. Silachev, dkk, [16] melakukan sintesis senyawa antioksidan yang ditargetkan pada mitokondria dengan cara penambahan ion desiltrifenilfosfonium pada senyawa turunan benzokuinon untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Penambahan kation fosfonium pada senyawa turunan benzokuinon dilakukan untuk mendapatkan kation lipofilik yang mudah menembus selaput dalam mitokondria.

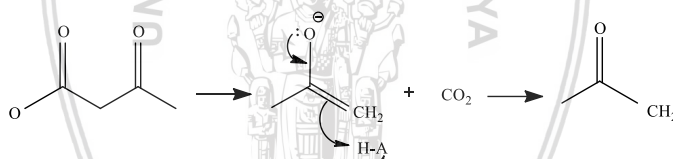
2.2 Alkilasi dan Dekarboksilasi

Reaksi alkilasi pada cincin benzena dikenal dengan reaksi alkilasi Friedel-Crafts. Reaksi ini dapat terjadi dengan mereaksikan senyawa aromatis dengan alkil klorida dengan AlCl_3 sebagai katalis atau alkil bromida dengan FeBr_3 untuk menghasilkan karbokation elektrofil, R^+ . Baik AlCl_3 maupun FeBr_3 bekerja dengan mengkatalisasi disosiasi alkil halida. Mekanisme reaksi alkilasi Friedel Crafts adalah sebagai berikut [20]:



Gambar 2.2 Mekanisme reaksi alkilasi Friedel Crafts

Reaksi dekarboksilasi merupakan reaksi atom karbon dalam bentuk karbon dioksida terlepas dari molekul organik yang lebih besar. Mekanisme reaksi dekarboksilasi dapat ditunjukkan pada reaksi retro aldol *cleavage* sebagai berikut [21]:



Gambar 2.3 Mekanisme reaksi dekarboksilasi

2.3 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV digunakan untuk analisis senyawa organik yang mempunyai gugus kromofor, sedangkan spektrofotometer tampak (*visible*) digunakan untuk analisis senyawa berwarna. Kisaran panjang gelombang spektrofotometer UV adalah 200-400 nm sedangkan *visible* sekitar 400-800 nm. Analisa kualitatif pada spektrofotometer didasarkan pada panjang gelombang maksimum dengan absorbansi maksimum dari suatu senyawa sedangkan analisa kuantitatif menggunakan persamaan Lamber-Beer. Absorpsi elektromagnetik terjadi karena adanya transisi elektronik pada senyawa. Transisi elektronik yang terjadi adalah dari HOMO (*High Occupied Molecular Orbital*) ke LUMO (*Lowest Unoccupied*

Molecular Orbital). Penyerapan senyawa organik pada spektrofotometer UV-Vis umumnya didasarkan pada transisi $n \rightarrow \pi^*$ atau $\pi \rightarrow \pi^*$ karena adanya gugus kromofor dalam senyawa tersebut. Terjadinya substitusi pada struktur molekul akan menyebabkan pergeseran panjang gelombang [20].

2.4 Spektrofotometer FT-IR

Spektrofotometer FT-IR merupakan teknik spektroskopi yang penting dalam penentuan struktur molekul organik dengan metode yang cepat dan efektif untuk mengidentifikasi ada tidaknya gugus fungsi sederhana. Energi radiasi inframerah (IR) berkisar 8-40 kJ/mol (2-10 kkal/mol) yang hanya cukup meningkatkan amplitudo vibrasi ikatan. Foton radiasi IR yang memiliki cukup energi akan diserap molekul organik. Energi IR yang dilewatkan melalui sampel organik akan memunculkan pita absorpsi. Posisi pita serapan IR berkorelasi dengan jenis ikatan kimia sehingga akan memberikan informasi mengenai sifat gugus fungsional dalam sampel. Bilangan gelombang pada IR antara 4000-600 cm^{-1} yang merupakan wilayah dimana penyerapan dari senyawa organik muncul. Dalam spektrum IR energi diukur sebagai frekuensi atau panjang gelombang yang diplot sepanjang sumbu horizontal dan intensitas penyerapan diplot sepanjang sumbu vertikal [21].

Tabel 2.1 Posisi serapan Inframerah berdasarkan vibrasi ikatan gugus fungsi

Gugus Fungsi	Posisi Serapan (cm^{-1})	Intensitas
C-H (sp^3)	3000-2850	kuat
C-H (sp^2)	3300-3000	sedang
O-H (alkohol)	3000-2500	kuat
C=O (keton)	1725-1700	kuat
C=C	1700-1600	sedang
C-Br	680-500	kuat

2.5 Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) digunakan untuk memisahkan senyawa-senyawa dalam jumlah sedikit dan efisien serta menghasilkan pemisahan lebih baik dibandingkan dengan

kromatografi kolom. Pemisahan senyawa pada KLT berdasarkan sifat kepolaran senyawa terhadap fasa diam dan fasa gerak. Fasa diam dan fasa gerak yang digunakan harus memiliki kepolaran yang berbeda. Apabila fasa diam bersifat polar, maka fasa geraknya bersifat non polar, begitupun sebaliknya. Absorben (fasa diam) yang umum digunakan adalah silika gel yang ditambah dengan kalsium sulfat untuk jadi perekat pada plat kaca atau porselen dengan ukuran 20 x 20 cm. Penggunaannya adalah dengan cara sampel ditotolkan pada KLT yang sudah diberi batas atas dan batas bawah menggunakan pipa kapiler. Kemudian dimasukkan ke dalam tabung (*chamber*) berisi eluen (fasa gerak) yang dilapisi kertas saring dan ditutup agar jenuh. Harga R_f (*Retardation factor*) adalah jarak yang dilewati noda sampel/jarak yang dilewati eluen. Eluen yang digunakan pada umumnya antara lain kloroform, etil asetat, *n*-heksana, etanol, metanol. Jarak yang ditempuh noda untuk senyawa yang tidak berwarna dapat dilihat menggunakan lampu UV. Analisa kualitatif pada KLT dapat dilakukan dengan membandingkan nilai R_f noda produk dengan bahan awal yang digunakan [22].

2.6 Kromatografi Kolom

Kromatografi kolom digunakan untuk memisahkan senyawa berdasarkan perbedaan daya serap (partisi) fasa diam terhadap komponen-komponen dari sampel yang dibawa oleh eluen (fasa gerak). Fasa normal pada kromatografi kolom pada umumnya digunakan silika gel sebagai fasa diam yang bersifat polar dan menggunakan fase gerak yang bersifat non polar. Silika gel umumnya digunakan untuk pemisahan senyawa hidrokarbon, alkohol, keton, ester, asam, senyawa azo dan amina. Pemisahan kromatografi kolom fasa normal, senyawa yang memiliki kepolaran rendah akan keluar (terelusi) terlebih dahulu kemudian senyawa yang mempunyai kepolaran yang lebih tinggi akan terelusi lebih akhir. Pelarut yang sesuai sebagai eluent dapat digunakan eluen pada saat uji KLT. Agar terjadi pemisahan yang baik maka pada KLT yang hanya terdapat satu komponen yang mempunyai $R_f > 0,4$ dengan eluen tunggal. Perbandingan ideal fasa diam dengan sampel adalah 50:1 [22].

2.7 NMR (*Nucleic Magnetic Resonance*)

Spektroskopi NMR (*Nucleic Magnetic Resonance*) didasarkan pada penyerapan panjang gelombang radio oleh inti-inti tertentu dalam molekul organik jika molekul organik tersebut berada dalam medan magnet yang kuat [22]. Molekul tersebut akan beresonansi pada frekuensi tertentu. Hal ini disebabkan karena kelompok proton suatu molekul organik dikelilingi elektron yang berbeda (lingkungan elektronik berbeda). Semakin besar kerapatan elektron yang mengelilingi inti maka semakin besar medan magnet yang digunakan. Perbedaan medan magnet yang digunakan akan menyebabkan frekuensi resonansi yang berbeda. jenis spektroskopi NMR yang sering digunakan adalah ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR [23].

Spektra pada ^1H -NMR akan memberikan informasi atom H yang ekuivalen akan memberikan peak yang sama. Sehingga dari berbagai *peak* yang berbeda pada spektra akan menunjukkan jumlah ekuivalen atom H pada molekul organik [23]. *Chemical shift* pada *peak* akan memberikan informasi mengenai jenis H yang menghasilkan peak tersebut. *Splitting* pada *peak* akan memberikan informasi prediksi jumlah atom H dari atom yang bersebelahan melalui aturan (n+1). Spektroskopi ^{13}C -NMR juga akan memberikan informasi mengenai jenis C seperti spektra ^1H -NMR [24]. Beberapa nilai *chemical shift* (ppm) jenis proton pada spektra ^1H -NMR ditunjukkan pada **Tabel 2.2**. Dan *chemical shift* (ppm) jenis karbon pada spektra ^{13}C -NMR ditunjukkan pada **Tabel 2.3**.

Tabel 2.2 Karakteristik *chemical shift* berdasarkan tipe proton pada ^1H -NMR

Jenis proton		Pergeseran Kimia (ppm)
Alkil (sp^3)	$\text{R}-\text{CH}_3$	0,7-1,3
Alkil (sp^2)	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$	1,2-1,6
Alkil (sp^1)	R_3-CH	1,4-1,8
Aril	$\text{Ar}-\text{H}$	6,5-8,0
Vinilik	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	4,5-6,5
Metil aromatis	$\text{Ar}-\text{CH}_3$	2,4-2,7
Metil keton	$\text{CO}-\text{CH}_3$	2,0-2,4
Alkil halida	CH_3-Hal	2,5-4,0

Tabel 2.3 Karakteristik *chemical shift* berdasarkan tipe karbon pada ¹³C-NMR

Jenis Karbon	Pergeseran Kimia (ppm)
R-CH ₃	8-35
R-CH ₂ -R	15-50
C=C	100-150
C aromatis	110-170
R ₂ -C=O	205-220
C-Br	25-65
P-C aromatis	128-138

2.8 HPLC

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) adalah suatu tipe kromatografi cair yang digunakan untuk pemisahan komponen yang terlarut dalam suatu larutan secara kuantitatif berdasarkan kepolaran. Pemisahan yang terjadi akibat interaksi antara gugus fungsi molekul yang terlarut, molekul pelarut dan fasa diam. HPLC fasa normal menggunakan fasa diam yang bersifat polar dan fasa gerakanya nonpolar. Gugus fungsi molekul terlarut akan berinteraksi dan teretensi oleh fasa diam, begitupun molekul terlarut akan bersaing dengan molekul terlarut untuk berinteraksi dengan fasa diam. Retensi molekul terlarut akan berkurang dengan meningkatnya polaritas pelarut dalam fasa gerak[20].

2.9 Koefisien Partisi

Koefisien partisi (P) merupakan tetapan kesetimbangan suatu senyawa dalam pelarut non polar dan polar. Secara eksperimen, koefisien partisi dapat ditentukan dengan cara pendistribusian suatu senyawa dalam sistem kesetimbangan termodinamik antara dua pelarut yang memiliki perbedaan polaritas yaitu n-oktanol dan air. N-oktanol sebagai fasa non polar dan air sebagai fasa polar [25]. Logaritma koefisien partisi (log P) merupakan parameter hidrofobik pada gugus-gugus kimia yang disubstitusikan dalam suatu senyawa induk. Log P dapat dihitung melalui persamaan sebagai berikut [13]:

$$\text{Log } P = \log \frac{C_{\text{oktanol}}}{C_{\text{air}}}$$



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian pada proses sintesis ini dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya. Uji sifat fisikokimia hasil sintesis dilakukan di Laboratorium UPT Instrumentasi, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari 2018 hingga Juli 2018.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu seperangkat alat refluks, seperangkat alat kromatografi kolom, seperangkat alat kromatografi lapis tipis (KLT), corong pisah, labu evaporasi 250 mL, bola hisap, gelas kimia 250 mL, corong gelas, kertas saring, pipet tetes, pipet ukur 10 mL, gelas ukur 100 mL, *magnetic stirrer*, *rotary evaporator vacuum* IKA RV 10 digital. Instrumentasi yang digunakan adalah neraca analitik Ohaus Precision Advanced, spektrofotometer UV-Visible Shimadzu 1600, FT-IR Shimadzu 8400S, spektrometer NMR varian 400 dan HPLC Shimadzu LC-20AD Prominence.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon Sigma Aldrich *pro analysis*, asam 11-bromoundekanoat Sigma Aldrich *pro analysis*, trifenilfosfin Sigma Aldrich *pro analysis*, aseton, Na_2SO_4 anhidrat Merck *pro analysis*, kloroform, n-heksana, AgNO_3 , CH_2Cl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ anhidrat Merck *pro analysis*, asetonitril, buffer asam asetat, buffer fosfat pH 7,4, H_2O , dietil eter, etanol, metanol dan n-oktanol.

3.3 Tahapan Penelitian

3.3.1 Tahapan penelitian sintesis

- Sintesis bromoalkilkuinon
- Sintesis trifenilfosfonium bromida

- c. Ekstraksi dan pemurnian senyawa hasil sintesis
- d. Uji sifat fisikokimia senyawa hasil sintesis menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT), spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR
- e. Analisis data

3.3.2 Penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

- a. Pembuatan buffer fosfat pH 7,4
- b. Uji kelarutan n-oktanol/air menggunakan instrumen HPLC
- c. Analisis data

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Sintesis Bromoalkilkuinon

Berdasarkan penelitian Antonenko, et al [15] dengan variasi bahan dasar dan waktu reaksi, sintesis bromoalkilkuinon dilakukan menggunakan bahan dasar 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon (4 mmol, 0,544 g) dan direaksikan dengan asam 11-bromoundekanoat (4,2 mmol, 1,114 g; C_{10}), perak(I)nitrat (2 mmol, 0,340 g) dilarutkan dalam 14 mL larutan campuran asetonitril: air (2:1) sambil diaduk sampai suhu 90°C . Kemudian larutan ammonium persulfat (4 mmol, 0,912 g) dalam 6 mL air ditambahkan tetes demi tetes ke dalam campuran dengan diaduk dan dipanaskan pada suhu 90°C selama 3 jam dan 5 jam. Hasil reaksi dipisahkan dari residu padatan kemudian diekstrak menggunakan dietil eter. Lapisan dietil eter dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat. Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator vacuum*. Senyawa yang dihasilkan dipisahkan menggunakan kromatografi kolom dengan eluen n-heksana:klorofom (8:2). Senyawa hasil pemisahan diuji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer FT-IR, UV-Vis dan spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR.

3.4.2 Sintesis Trifenilfosfonium bromida

Berdasarkan penelitian Antonenko, et al [15] dengan variasi bahan dasar, sintesis trifenilfosfonium bromida dilakukan dengan cara trifenilfosfin (2,2 mmol, 0,58 g), produk bromoalkilkuinon (2,2 mmol, 0,78 g) dan 40 mL etanol dimasukkan dalam *stainless steel autoclave*, dipanaskan pada suhu 100°C selama 8 jam. Hasil reaksi

dilarutkan dalam CH_2Cl_2 dan diendapkan menggunakan dietil eter. Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator vacuum*. Senyawa dipisahkan menggunakan kromatografi kolom silika gel dengan eluen kloroform:metanol (7:1). Senyawa hasil pemisahan diuji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer FT-IR, UV-Vis dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$.

3.4.3 Uji Sifat Fisikokimia Senyawa Hasil Sintesis

3.4.3.1. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Senyawa hasil sintesis dan bahan dasar, masing-masing diencerkan dengan pelarut dietil eter. Larutan ditotolkan pada plat silika yang sudah diberi tanda batas bawah dan atas. Kemudian dimasukkan dalam ruang pengembang yang sudah dijenuhkan sebelumnya menggunakan eluen n-heksan:kloroform (8:2) untuk senyawa hasil bromoalkilasi dan kloroform:metanol (7:1) untuk senyawa hasil trifenilfosfonium. Plat silika dielusi hingga mencapai tanda batas. Spot yang terbentuk diamati dibawah sinar UV dan dihitung nilai R_f kemudian dibandingkan antara senyawa hasil sintesis dan bahan dasar.

3.4.3.2. Spektrofotometer FT-IR

Senyawa hasil sintesis dioleskan pada NaCl *window* kemudian dimasukkan dalam tempat sampel pada spektrofotometer FT-IR. Radiasi inframerah akan mengenai sampel dan menghasilkan spektrum dengan intensitas tertentu pada bilangan gelombang antara $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Spesifikasi spektrofotometer FT-IR yang digunakan adalah sebagai berikut:

Tipe alat	: Shimadzu 8400S
Interferometer	: Tipe Michelson
Sistem optik	: Sinar tunggal
Sumber inframerah	: Keramik globular
Medium sampel	: NaCl

3.4.3.3. Spektrofotometer UV-Vis

Karakterisasi menggunakan Spektrofotometer UV-Vis diawali dengan baseline menggunakan pelarut metanol pada panjang gelombang 200-400 nm. Senyawa hasil sintesis dan bahan dasar yang telah dilarutkan dengan metanol diukur absorbansi dan panjang

gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari absorbansi yang memiliki nilai sekitar 0-1. Spesifikasi alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV-Visible Shimadzu 1600.

3.4.3.4. Spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR

Karakterisasi menggunakan spektrometer ^1H -NMR dilakukan dengan melarutkan 0,2 mg sampel pada microtube dalam 1 mL larutan CDCl_3 . Sedangkan analisis dengan spektrometer ^{13}C -NMR dilakukan dengan melarutkan 10 mg sampel pada microtube dalam 1 mL larutan CDCl_3 . Sampel yang telah larut diletakkan ke dalam instrumen NMR Varian 400 kemudian diukur pergeseran kimia yang terjadi pada frekuensi 400 MHz.

3.4.4 Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Sistem n-Oktanol-Air

3.4.4.1 Pembuatan Buffer Fosfat pH 7,4

69 mL larutan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0,1 M dicampur dengan 310 mL Na_2HPO_4 0,1 M, disesuaikan hingga pH larutan 7,4.

3.4.4.2 Preparasi sampel

Larutan buffer fosfat pH 7,4 dijenuhkan dengan n-oktanol. Penjenuhan dilakukan dengan mengambil 20 mL buffer fosfat pH 7,4 dan dimasukkan ke dalam corong pisah. Kemudian ditambah tetes demi tetes n-oktanol, dikocok hingga jenuh (terbentuk 2 lapisan). Setelah itu kedua fasa dipisahkan dan fasa air ditampung.

N-oktanol juga dijenuhkan dengan buffer fosfat pH 4. Penjenuhan n-oktanol dengan air dilakukan dengan mengambil 20 mL n-oktanol dan dimasukkan ke dalam corong pisah. Kemudian ditambah tetes demi tetes buffer fosfat pH 7,4, dikocok hingga jenuh (terbentuk 2 lapisan). Setelah itu kedua fasa dipisahkan dan fasa organik ditampung.

Fasa n-oktanol dan fasa air yang telah dijenuhkan dimasukkan ke dalam corong pisah, dikocok dan dipisahkan antara fasa n-oktanol dan fasa air. Fasa n-oktanol dan fasa air didiamkan pada suhu ruang selama 24 jam. Kemudian senyawa hasil sintesis dan timokuinon dilarutkan dalam n-oktanol hingga mencapai

konsentrasi 10 mM. Kemudian ditambahkan fasa air dan fasa n-oktanol yang sudah dijenuhkan dengan partisi dan komposisi senyawa pada **Tabel 3.1**.

Tabel 3.1 Komposisi senyawa pada penentuan nilai koefisien partisi

Partisi Oktanol:Air	Massa Timokuinon (mg)	Massa Bromoalkilkuinon (mg)	Massa TFB (mg)
3:7	4,926	10,65	18,5

Senyawa dalam partisi dikocok dengan *orbital shaker* selama 1 jam pada suhu kamar dengan kecepatan 200 rpm. Kemudian dipisahkan fasa n-oktanol dan fasa airnya. Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan HPLC.

3.4.4.3 Pengukuran Nilai Koefisien Partisi Senyawa menggunakan HPLC

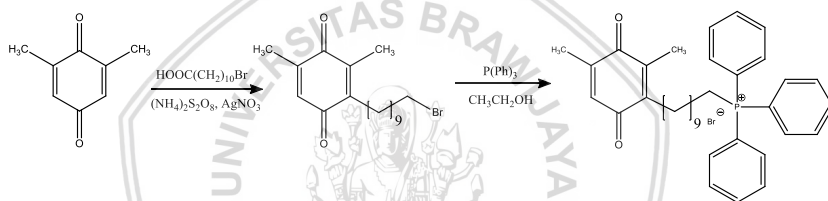
Analisa menggunakan HPLC dilakukan untuk menentukan kelarutan senyawa hasil sintesis dan timokuinon. Kolom HPLC dikondisikan dengan dilakukan *washing* dan *purging*. Sistem HPLC diatur dan disesuaikan dengan kecepatan alir eluen, panjang gelombang dan suhu. Senyawa hasil sintesis yang telah dilarutkan dan dipisahkan fasa oktanol dan fasa air diinjeksikan sekitar 5 μ L. Hasil pengukuran berupa kromatogram, data waktu retensi dan area. Kemudian data tersebut digunakan untuk menentukan koefisien partisi. Spesifikasi alat yang digunakan adalah sebagai berikut:

- Merk : Shimadzu LC-20AD Prominence
- Detektor : UV Shimadzu SPD20A pada panjang gelombang masing-masing senyawa (timokuinon: 254 nm dan 270, bromoalkilkuinon :270,4 nm, trifenilfosfonium bromida (TFB): 274,8 nm)
- Fase diam : kolom C18, Shim-Pack CLC-ODS (5 μ m, 4,6 mm x 250 mm)
- Fase gerak : campuran 97% (asetonitril:air (70:30)) dan 3% asam asetat
- Temperatur : 37°C



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

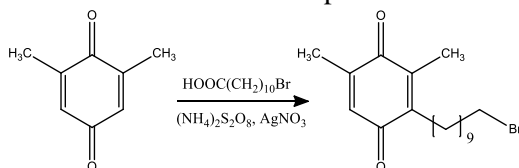
Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida melalui dua tahap. Tahap pertama dilakukan sintesis senyawa bromoalkilkuinon yaitu mereaksikan senyawa 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon (DBQ) dengan asam 11-bromoundekanoat (C_{10}) melalui reaksi alkilasi. Tahap kedua dilakukan sintesis senyawa trifenilfosfonium bromida yaitu mereaksikan senyawa bromoalkilkuinon dengan trifenilfosfin melalui reaksi substitusi. Sintesis senyawa senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dijelaskan pada **Gambar 4.1**.



Gambar 4.1 Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida

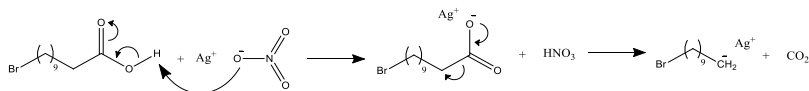
4.1 Sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)

Sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ) dilakukan dengan metode refluks. Bahan dasar yang digunakan adalah 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon (DBQ) yang direaksikan dengan asam 11-bromoundekanoat (C_{10}) dan $AgNO_3$ yang telah dilarutkan dalam campuran asetonitril:air (2:1).



Gambar 4.2 Sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)

Reaksi dilakukan pada suhu 90°C dan distirer. Pada tahap ini terjadi reaksi dekarboksilasi dari asam 11-bromoundekanoat yaitu lepasnya gugus karboksilat yang menghasilkan senyawa CO₂ dan 10-bromodekan-1-ida. Senyawa 10-bromodekan-1-ida merupakan substituen pada reaksi alkilasi. Mekanisme reaksi dijelaskan pada **Gambar 4.3**.



Gambar 4.3 Reaksi dekarboksilasi

Pada tahap selanjutnya, ammonium persulfat (NH₄)₂S₂O₈ dalam air ditambahkan tetes demi tetes pada reaksi. Reaksi dilakukan selama 3 jam dan 5 jam. Pada tahap ini terjadi reaksi alkilasi senyawa 10-bromodekan-1-ida pada cincin benzokuinon. Mekanisme reaksi dijelaskan pada **Lampiran C**.

Hasil reaksi diekstraksi menggunakan dietil eter dan dikeringkan menggunakan Na₂SO₄ anhidrat. Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator vacuum* dan dianalisis menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) plat silika dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Hasil KLT menunjukkan adanya 3 noda yang memiliki nilai R_f yang berbeda-beda. Campuran senyawa dipisahkan menggunakan kromatografi kolom silika gel dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2). Hasil pemisahan berupa fraksi-fraksi yang kemudian dianalisis menggunakan KLT. Fraksi yang memiliki 1 noda dan nilai R_f yang sama dijadikan satu dan diuapkan pelarutnya. Senyawa diuji sifat fisikokimianya menggunakan spektrofotometer FTIR, UV-Vis, spektrometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR.

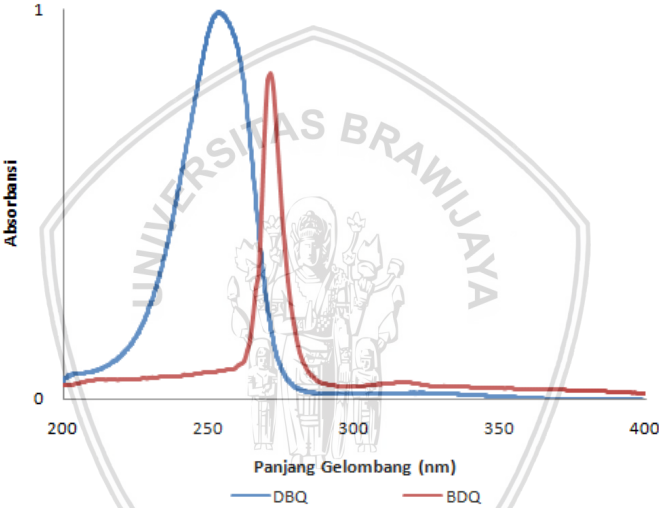
Hasil sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetil sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ) berupa padatan higroskopis berwarna kuning kecoklatan dengan *yield* sebesar 25,35 % dengan waktu reaksi 3 jam dan 28,18% dengan waktu reaksi 5 jam. Data hasil sintesis senyawa BDQ ditunjukkan pada **Tabel 4.1**.

Tabel 4.1 Data hasil sintesis senyawa BDQ

Produk	Waktu reaksi (jam)	Massa produk (g)	Wujud	Warna	Rf ^a	λ maks ^b (nm)
DBQ		0,54	Padatan kristal	Kuning	0,37	253,4
BDQ	3	0,36	Padatan higroskopis	Kuning kecoklatan	0,57	270,4
	5	0,40	Padatan higroskopis	Kuning kecoklatan	0,57	270,4

^an-heksana:kloroform (8:2)

^bmetanol

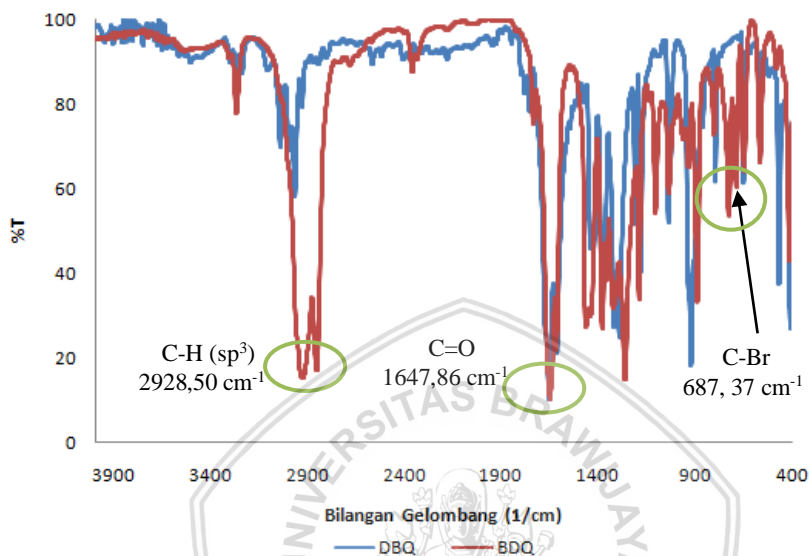


Gambar 4.4 Spektra UV-Vis DBQ dan produk BDQ

Berdasarkan hasil analisis menggunakan KLT, menunjukkan bahwa produk BDQ mempunyai Rf yang lebih tinggi dibandingkan dengan DBQ. Hal ini menunjukkan bahwa produk BDQ mempunyai sifat yang lebih non polar dibandingkan dengan DBQ yang disebabkan karena adanya penambahan gugus alkil pada DBQ [26].

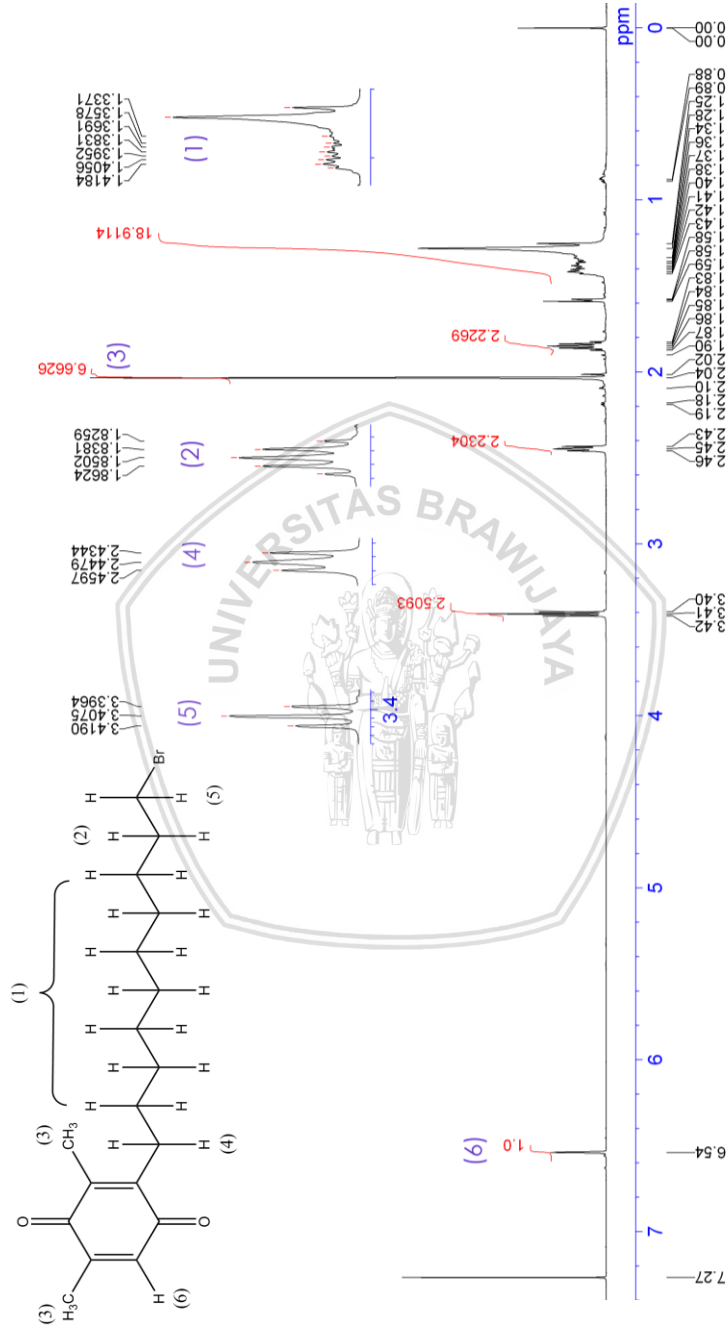
Hasil uji sifat fisikokimia produk BDQ menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut metanol menunjukkan adanya pergeseran batokromik (ke panjang gelombang yang lebih tinggi) dibandingkan dengan DBQ. Hal ini dikarenakan menurut aturan Woodward Fieser dengan adanya substitusi gugus alkil pada

sistem alkena terkonjugasi yang memiliki gugus karbonil pada posisi β akan meningkatkan panjang gelombang sebesar 18 nm [27].



Gambar 4.5 Interpretasi gugus fungsi spektra FTIR DBQ dan produk BDQ

Berdasarkan uji sifat fisikokimia produk BDQ menggunakan spektrofotometer FTIR menunjukkan adanya perbedaan intensitas puncak C-H sp^3 pada bilangan gelombang $\pm 2928 \text{ cm}^{-1}$ yang lebih tinggi dibandingkan DBQ dikarenakan adanya penambahan gugus C-H sp^3 pada rantai alkil. Pada bilangan gelombang $687,37 \text{ cm}^{-1}$ muncul puncak baru yang diinterpretasikan merupakan gugus C-Br hasil proses bromoalkilasi.



Gambar 4.6 Spektra ^1H -NMR produk BDQ (CDCl₃, 400MHz).

Tabel 4.2 Interpretasi spektra ^1H -NMR produk BDQ

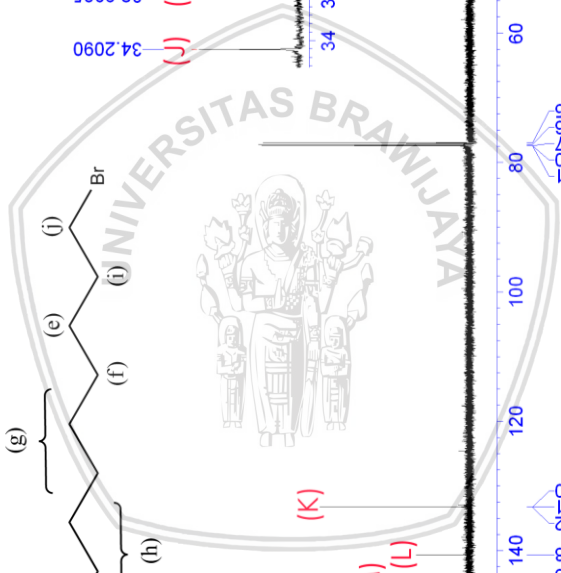
	Jenis proton	Jumlah proton	Splitting	δ (ppm)	J-Coupling (Hz)
1	R-CH ₂ -R	14	Multiplet	1,33	4,8 ; 6,4
2	R-CH ₂ -R	2	Multiplet	1,84	4,8 ; 6,4
3	Ar-CH ₃	6	Multiplet	2,02	-
4	Ar-CH ₂ -R	2	Triplet	2,44	4,8
5	R-CH ₂ -Br	2	Triplet	3,40	4,8
6	Ar-H	1	Singlet	6,53	-

Hasil uji sifat fisikokimia produk BDQ menggunakan ^1H -NMR ditunjukkan pada **Gambar 4.6** dan **Tabel 4.2**. Data dari spektrometer ^1H -NMR menunjukkan adanya 6 jenis proton dalam spektra yang disebabkan karena adanya perbedaan lingkungan terhadap medan magnet. Pada pergeseran kimia 3,40 ppm terjadi *splitting* triplet yang sesuai dengan lingkungan dari proton yang terikat dengan atom C-Br yang mempunyai 2 atom hidrogen. Pada pergeseran kimia 6,53 ppm menunjukkan adanya satu jenis hidrogen yang mengindikasikan bahwa telah tersubstitusi alkil pada cincin benzokuinon.

Hasil uji sifat fisikokimia produk BDQ menggunakan ^{13}C -NMR pada **Gambar 4.7** dan **Tabel 4.3** menunjukkan adanya 16 jenis atom karbon yang memiliki pergeseran kimia yang berbeda-beda berdasarkan perbedaan lingkungan karbon terhadap medan magnet. Pada pergeseran kimia 26,48 ; 28,27 ; 28,85 ; 29,47 ; 29,51 ; 29,97 ; 32,97 ppm menunjukkan jenis karbon pada rantai alkil tersubstitusi dan pada pergeseran kimia 34,21 ppm menunjukkan jenis karbon yang terikat pada atom Br.

Tabel 4.3 Interpretasi spektra ^{13}C -NMR produk BDQ

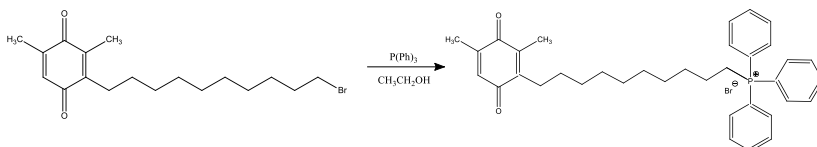
	Jenis karbon	δ (ppm)
a-b	R-CH ₃	12,28 ; 16,03
c-i	R ₂ CH ₂	26,48 ; 28,27 ; 28,85 ; 29,47 ; 29,51 ; 29,97 ; 32,97
j	C-Br	34,21
k-n	C=C	133,31 ; 140,68 ; 144,96 ; 145,96
o-p	R ₂ C=O	187,4 ; 188,50



25

Berdasarkan uji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR menunjukkan bahwa sintesis senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ) telah berhasil dilakukan.

4.2 Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB)



Gambar 4.8 Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida.

Sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB) dilakukan dalam *stainless steel autoclave* pada suhu 100°C selama 8 jam. Bahan dasar yang digunakan adalah senyawa BDQ yang direaksikan dengan trifenilfosfin menggunakan pelarut etanol. Pada reaksi ini terjadi reaksi substitusi kation fosfonium menggantikan bromida pada ujung alkil. Mekanisme reaksi substitusi ditunjukkan pada **Lampiran C**.

Hasil reaksi dilarutkan dalam CH_2Cl_2 dan ditambahkan dietil eter untuk mengendapkan residu. Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator vacuum*. Senyawa dianalisis menggunakan KLT plat silika dengan eluen kloroform:metanol (7:1). Hasil analisa KLT menunjukkan adanya 2 noda dengan nilai R_f yang berbeda. Senyawa dipisahkan menggunakan kromatografi kolom silika gel dengan eluen kloroform:metanol (7:1). Hasil pemisahan diperoleh fraksi-fraksi, fraksi yang memiliki 1 noda dengan nilai R_f yang sama dijadikan satu dan diuapkan pelarutnya. Senyawa diuji sifat fisikokimianya menggunakan spektrofotometer FTIR, UV-Vis spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR.

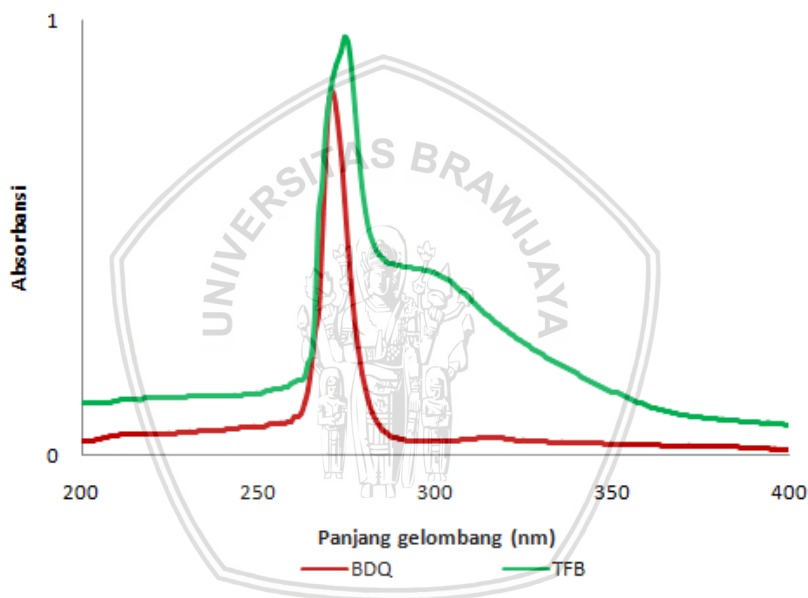
Hasil sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB) berupa cairan berwarna coklat kehitaman dengan *yield* sebesar 12,52%.

Tabel 4.4 Data hasil sintesis senyawa TFB

Produk	Massa produk (g)	Wujud	Warna	Rf ^a	λ maks ^b (nm)
BDQ	0,78	Padatan higroskopo	Kuning kecoklatan	-	270,4
TFB	0,17	Cairan	Coklat kehitaman	0,13	274,8 dan 310

^akloroform: metanol (7:1)

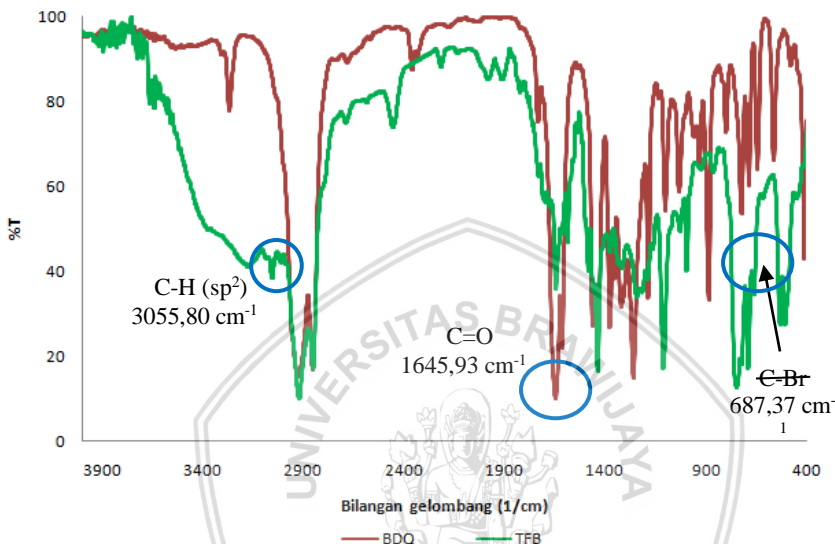
^bmetanol



Gambar 4.9 Spektra produk BDQ dan produk TFB

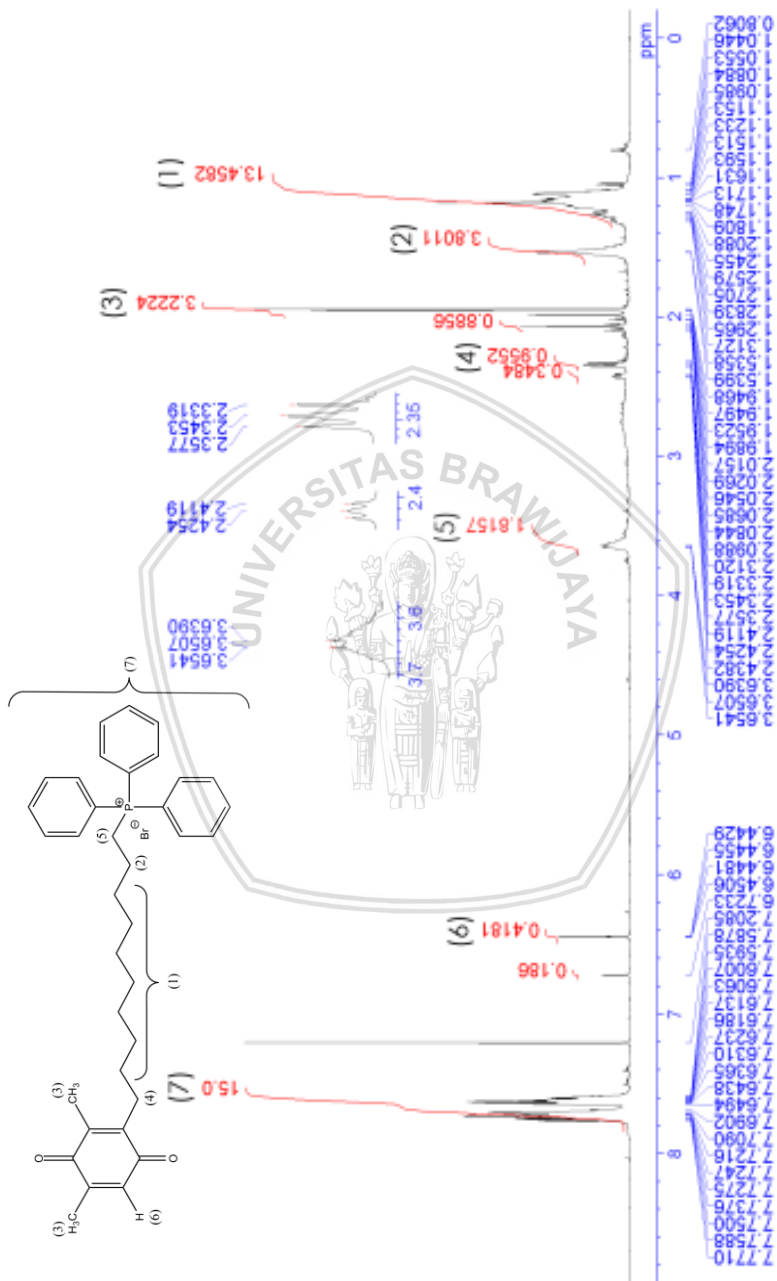
Berdasarkan hasil analisa KLT menunjukkan bahwa senyawa TFB memiliki kepolaran yang lebih tinggi dibandingkan dengan BDQ. Hal tersebut disebabkan karena adanya kation fosfonium yang mempunyai ion positif pada atom P yang meningkatkan kepolaran senyawa tersebut [16]. Hasil uji sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut metanol ditunjukkan pada **Gambar 4.9**. Hasil uji sifat fisikokimia produk TFB menggunakan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan

adanya 2 puncak yang mengindikasikan bahwa puncak pertama pada panjang gelombang 274,8 nm merupakan puncak dari alkena terkonjugasi yang terdapat pada benzokuinon. Puncak kedua pada panjang gelombang 310 nm merupakan puncak dari alkena terkonjugasi yang terdapat pada trifenilfosfonium [28].



Gambar 4.10 Interpretasi gugus fungsi spektra FTIR produk BDQ dan produk TFB

Hasil uji sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer FTIR ditunjukkan pada **Gambar 4.10**. Hasil uji sifat fisikokimia produk TFB menggunakan spektrofotometer FTIR muncul puncak pada bilangan gelombang $\pm 3055,88 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus C-H sp^2 dari produk TFB yang disebabkan adanya gugus fenil pada fosfin yang terikat pada ujung rantai alkil. Pada bilangan gelombang $687,37 \text{ cm}^{-1}$ tidak muncul puncak C-Br yang disebabkan karena putusanya ikatan C-Br akibat substitusi gugus trifenilfosfonium.



Gambar 4.11 Spektra ^1H -NMR produk TFB (CDCl_3 , 400MHz).

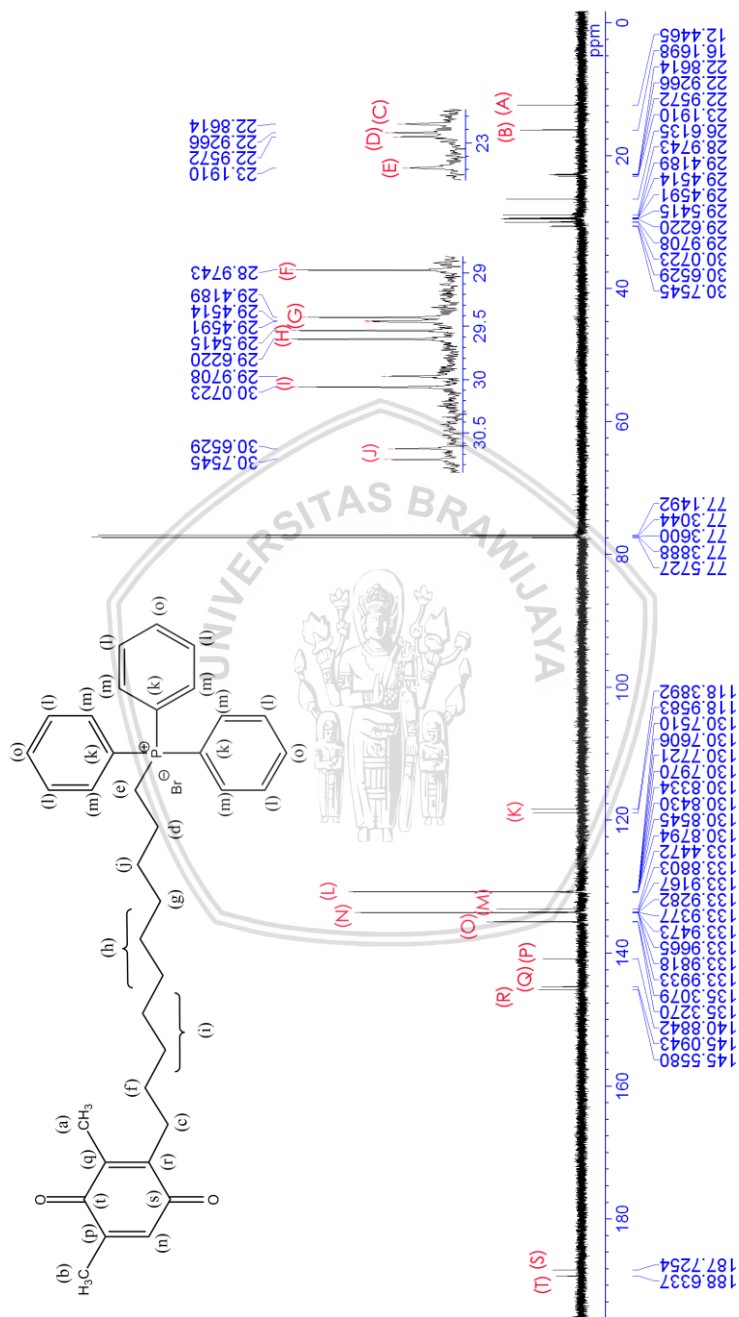
Tabel 4.5 Interpretasi spektra $^1\text{H-NMR}$ produk TFB

	Jenis proton	Jumlah proton	Splitting	δ (ppm)	J-Coupling (Hz)
1	R-CH ₂ -R	14	Multiplet	1,25	4,8 ; 6,4
2	R-CH ₂ -R	2	Multiplet	1,94	4,8 ; 6,4
3	Ar-CH ₃	6	Multiplet	2,06	-
4	Ar-CH ₂ -R	2	Triplet	2,43	4,8
5	R-CH ₂ -P	2	Triplet	3,65	4,8
6	Ar-H	1	Singlet	6,44	-
7	Ar-H	15	Multiplet	7,75	2,9

Hasil uji sifat fisikokimia produk TFB menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ ditunjukkan pada **Gambar 4.11** dan **Tabel 4.5**. Data dari spektrometer $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan adanya 7 jenis proton dalam spektra yang disebabkan karena adanya perbedaan lingkungan terhadap medan magnet. Pada pergeseran kimia 3,65 ppm terjadi *splitting* triplet yang sesuai dengan lingkungan dari proton yang terikat dengan atom C-P yang mempunyai 2 atom hidrogen. Pada pergeseran kimia 6,44 ppm menunjukkan adanya satu hidrogen yang terikat pada cincin benzokuinon. Pada pergeseran kimia 7,75 ppm terjadi *splitting* multiplet yang menunjukkan jenis proton gugus fenil.

Hasil uji sifat fisikokimia produk TFB menggunakan spektrometer $^{13}\text{C-NMR}$ pada **Gambar 4.12** dan **Tabel 4.6** menunjukkan adanya 20 jenis atom karbon yang memiliki pergeseran kimia yang berbeda-beda berdasarkan perbedaan lingkungan karbon terhadap medan magnet. Pada pergeseran kimia 130,75 ; 130,88 ; 133,94 ; 135,33 ; 140,88 ; 145,09 ; 145,56 menunjukkan jenis karbon pada gugus fenil dan pada pergeseran kimia 118,96 ppm menunjukkan jenis karbon yang terikat pada atom P.

Berdasarkan uji sifat fisikokimia menggunakan KLT, spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ menunjukkan bahwa sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB) telah berhasil dilakukan.



Tabel 4.6 Interpretasi spektra ^{13}C -NMR produk TFB

Jenis karbon		δ (ppm)
a-b	R-CH_3	12,45 ; 16,17
c-d	R_2CH_2	22,86 ; 22,93
e	C-P	2319
f-j	R_2CH_2	28,97 ; 29,45 ; 29,62, 30,07 ; 30,65
k	C-P	118,96
l-r	C=C	130,75 ; 130,88 ; 133,94 ; 135,33 ; 140,88 ; 145,09 ; 145,56
s-t	$\text{R}_2\text{C=O}$	187,73 ; 188,63

4.3 Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Sistem Oktanol-Air

Penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air dilakukan menggunakan instrumen HPLC. Instrumen HPLC yang digunakan menggunakan detektor UV. Sampel dianalisis pada panjang gelombang hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol. Sampel dianalisis menggunakan suhu pada oven HPLC sebesar 37°C agar sesuai dengan suhu tubuh pada manusia. Sistem oktanol-air yang digunakan adalah oktanol:buffer fosfat. Buffer fosfat dikondisikan pada pH 7,4 karena pH tersebut hampir sesuai dengan pH dalam sistem tubuh dan pengkondisian pH dilakukan juga untuk menjaga pH agar tetap konstan sehingga puncak yang dihasilkan pada waktu retensi yang tepat.

Oktanol dijenuhkan menggunakan buffer fosfat dan buffer fosfat dijenuhkan menggunakan oktanol, sehingga dihasilkan oktanol jenuh dan buffer fosfat jenuh yang akan menjadi sistem dalam pengukuran nilai koefisien partisi. Sistem oktanol:air dengan partisi 3:7 memiliki hasil yang lebih baik pada penelitian-penelitian sebelumnya [29].

Penentuan nilai koefisien partisi menggunakan metode *shake-flask* [30]. Senyawa timokuinon dan senyawa hasil sintesis dilarutkan dalam oktanol jenuh hingga mencapai 10 mM. Sampel yang sudah dijenuhkan ditambahkan fase air jenuh dengan perbandingan oktanol:air (3:7). Partisi dikocok pada suhu ruang dengan kecepatan 200 rpm selama 60 menit. Fase organik dan fase air dipisahkan. Masing-masing fase diukur menggunakan HPLC.

4.3.1 Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa Timokuinon

Penentuan nilai koefisien partisi senyawa timokuinon diukur dengan detektor HPLC pada panjang gelombang 254 nm dan 270 nm. Pengukuran panjang gelombang timokuinon menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol menghasilkan panjang gelombang maksimum 270 nm. Pada penelitian Alkharfy, et al [12], penentuan nilai koefisien partisi timokuinon menggunakan panjang gelombang 254 nm memperoleh nilai log P sebesar 2,55 nm sedangkan hasil pengukuran sebesar 2,22.

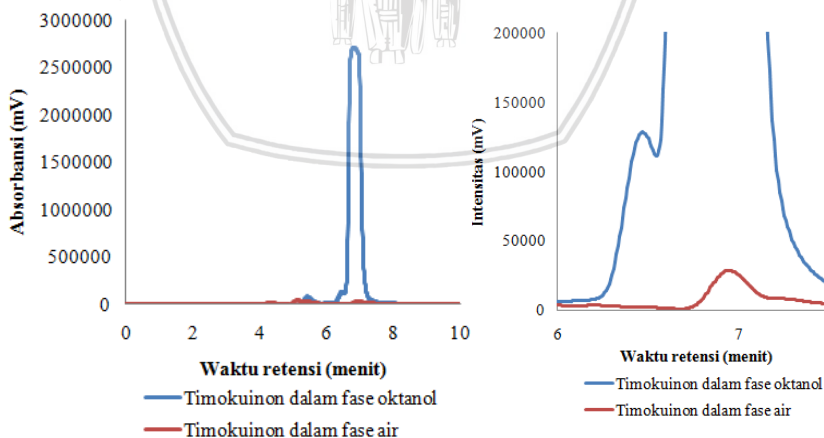
Tabel 4.7. Nilai koefisien partisi senyawa timokuinon

λ maks (nm)	V_o	V_a	Log P (in vitro)	Log P ^a (in silico)
254 ^b	3	7	2,22	2,50
270	3	7	2,50	2,50

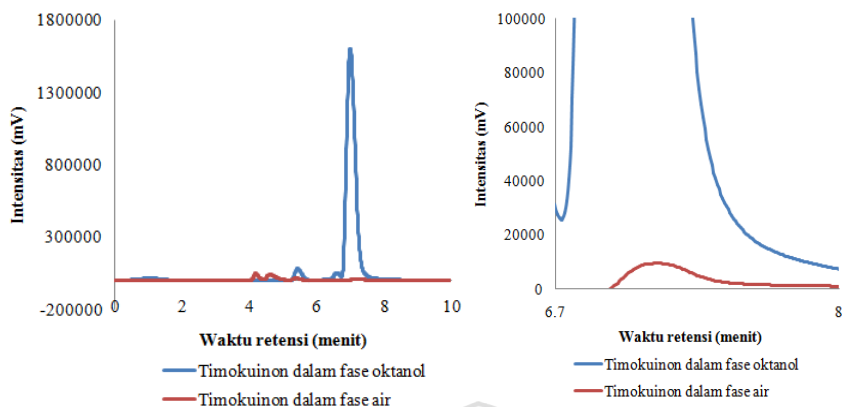
^ahyperchem

^bAlkharfy (2014)

Panjang gelombang yang menghasilkan nilai log P yang sesuai dengan hasil *in silico* adalah panjang gelombang 270 nm. Sehingga nilai log P timokuinon yang digunakan untuk membandingkan nilai log P senyawa hasil sintesis adalah nilai log P dengan panjang gelombang 270 nm yang menghasilkan nilai log P sebesar 2,50.



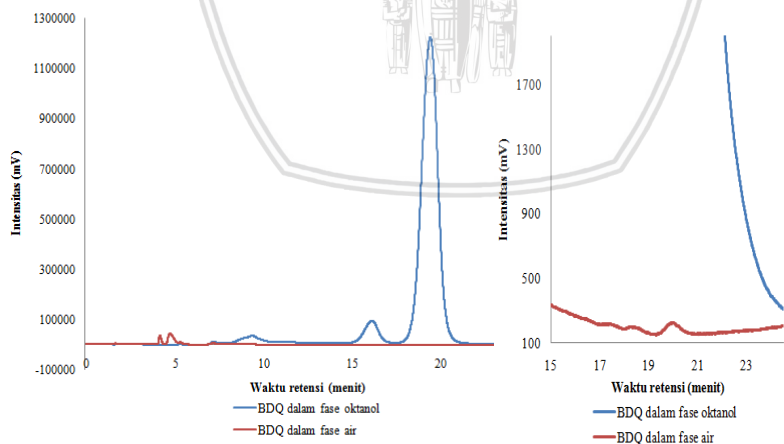
Gambar 4.13. Kromatogram senyawa timokuinon pada panjang gelombang 254 nm



Gambar 4.14. Kromatogram senyawa timokuinon pada panjang gelombang 270 nm

4.3.2 Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa BDQ

Penentuan nilai koefisien partisi senyawa BDQ diukur dengan detektor HPLC pada panjang gelombang 270,4 nm. Panjang gelombang yang digunakan adalah hasil dari pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol. Puncak yang muncul di fase organik pada waktu retensi 19,5 menit sedangkan di fase air muncul pada waktu retensi 20 menit.



Gambar 4.15. Kromatogram senyawa BDQ

Tabel 4.8. Nilai koefisien partisi senyawa BDQ

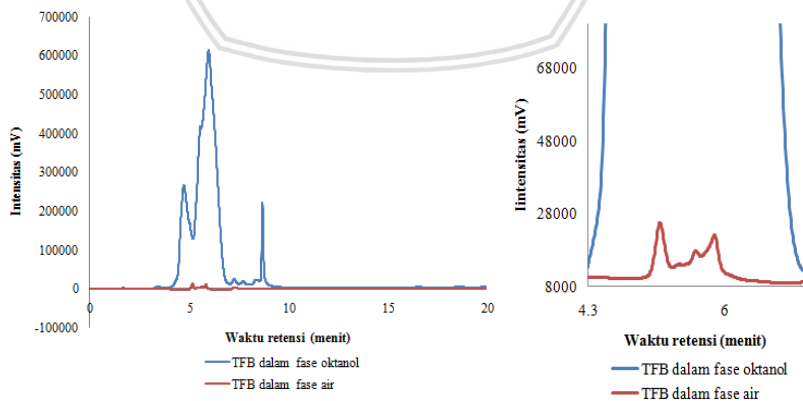
λ maks (nm)	Vo	Va	Log P (in vitro)	Log P ^a (in silico)
270,4	3	7	4,97	6,68

^ahyperchem

Berdasarkan **Tabel 4.8**, produk BDQ memiliki nilai koefisien partisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan timokuinon sehingga menunjukkan lipofilisitas yang lebih baik dibandingkan dengan timokuinon. Menurut aturan Lipinski, nilai koefisien partisi yang dianggap baik adalah tidak melebihi angka 5 atau lebih kecil dari angka 5 [31]. Adanya peningkatan nilai koefisien partisi disebabkan karena adanya penambahan gugus alkil pada cincin benzokuinon [32]. Hal tersebut menyebabkan kepolaran senyawa menurun dan meningkatkan distribusi dalam oktanol. Akan tetapi, nilai koefisien partisi secara *in vitro* berbeda dengan *in silico*. Hal tersebut disebabkan karena kondisi pada *in silico* ideal tanpa dipengaruhi lingkungan.

4.3.3 Penentuan Nilai Koefisien Partisi Senyawa TFB

Penentuan nilai koefisien partisi senyawa TFB diukur dengan detektor HPLC pada panjang gelombang 274,8 nm. Panjang gelombang yang digunakan adalah hasil dari pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut oktanol. Puncak yang muncul di fase organik pada waktu retensi 6 menit sedangkan di fase air muncul pada waktu retensi 5,9 menit.



Gambar 4.16. Kromatogram senyawa TFB

Tabel 4.9. Nilai koefisien partisi senyawa TFB

λ maks (nm)	V _o	V _a	Log P (in vitro)	Log P ^a (in silico)
274,8	3	7	3,03	5,86

^ahyperchem

Berdasarkan **Tabel 4.9**, produk TFB memiliki nilai koefisien partisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan timokuinon akan tetapi lebih rendah dibandingkan produk BDQ. Hal tersebut menunjukkan bahwa produk TFB mempunyai lipofilisitas yang lebih baik dibandingkan dengan timokuinon tetapi tidak lebih baik dibandingkan dengan produk BDQ. Nilai koefisien partisi senyawa TFB lebih rendah dibandingkan dengan produk BDQ dikarenakan adanya kation yang menyebabkan kepolaran senyawa meningkat sehingga distribusi dalam oktanol menurun. Menurut penelitian Antonenko, dkk, [15], penambahan kation fosfonium pada senyawa turunan timokuinon lebih efektif sebagai antioksidan dalam mitokondria. Hal tersebut dikarenakan adanya *charged ion* pada mikondria, sehingga kation fosfonium akan menjadi ion penetral dalam mitondria. Penelitian Silachev, dkk, [16], menjelaskan bahwa kation fosfonium akan menghasilkan kation lipofilik yang mudah menembus membran dalam mitokondria. Kation tersebut merupakan kation spesifik yang ditargetkan dalam mitokondria sebagai antioksidan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Sintesis senyawa senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida dilakukan melalui reaksi alkilasi dan substitusi. Hasil sintesis berupa cairan berwarna coklat kehitaman dengan *yield* sebesar 12,52%. Berdasarkan uji sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer UV-Vis senyawa hasil sintesis mengalami pergeseran batokromik dan memiliki nilai panjang gelombang maksimum sebesar 274,8 nm. Berdasarkan uji sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR menunjukkan bahwa sintesis senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfoni um bromida telah berhasil dilakukan.
2. Nilai koefisien partisi senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB), 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetil sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ) dan timokuinon dalam sistem oktanol-air masing-masing sebesar 3,03; 4,97; 2,50. Senyawa TFB dan BDQ dimungkinkan lebih mudah menembus membran dibandingkan dengan timokuinon.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk dilakukan penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air dengan berbagai variasi partisi sehingga diperoleh nilai koefisien partisi yang sesuai dengan hasil pengukuran secara *in silico*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] El-Kadi A, K. O. (1986). Effect of *Nigella sativa* (the black seed) on immunity. In: *Proceeding of the 4th International Conference on Islamic Medicine, Kuwait*, 4, 344–348.
- [2] M. Kanter. (2011). Protective effects of thymoquinone on the neuronal injury in frontal cortex after chronic toluene exposure. *J. Mol*, 42(1), 39–46.
- [3] Cheikh-Rouhou, S., S., B., Hentati, B., Blecker, C., Deroanne, C., & Atti, H. (2007). *Nigella sativa* L.: chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem*, 101, 673–681.
- [4] H. Hosseinzadeh, M. Eskandari, & T. Ziaee. (2008). *Pharmacologyonline*, 2(480).
- [5] Woo, C.C., A.P., Sethi, G., Tan, & K.H.B. (2012). Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem. Pharmacol*, 83, 443–451.
- [6] Kouidhi, B., Zmantar, T., Jrah, H., Souiden, Y., Chaieb, K., Mahdouani, K., Bakhrouf, A. (2011). Antibacterial and resistance-modifying activities of thymoquinone against oral pathogens. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*, 10, 1476–0711.
- [7] Aljabre, S.H.M., Randhawa, M.A., Akhtar, N., Alakloby, O.M., Alqurashi, A.M., Aldossary, A., (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J. Ethnopharmacol*, 101, 116–119.
- [8] A.A. Al-Majed, F.A. Al-Omar, M.N. Nagi. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *Eur. J. Pharmacol*, 543(1–3), 40–47.
- [9] Elmaci, I., & Altinoz, M. A. (2016). Thymoquinone: An edible redox-active quinone for the pharmacotherapy of neurodegenerative conditions and glial brain tumors. A short review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 635–640. doi:10.1016/j.biopha.2016.07.018

- [10] Ravindran, J., Nair, H. B., Sung, B., Prasad, S., Tekmal, R. R., & Aggarwal, B. B. (2010). RETRACTED: Thymoquinone poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles exhibit enhanced anti-proliferative, anti-inflammatory, and chemosensitization potential. *Biochemical Pharmacology*, 79(11), 1640–1647. doi:10.1016/j.bcp.2010.01.023
- [11] Odeh, F., Ismail, S. I., Abu-Dahab, R., Mahmoud, I. S., & Al Bawab, A. (2012). Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. *Drug Delivery*, 19(8), 371–377. doi:10.3109/10717544.2012.727500
- [12] Alkharfy, K. M., Ahmad, A., Khan, R. M. A., & Al-Shagha, W. M. (2015). Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 40(3), 319–323. doi:10.1007/s13318-014-0207-8
- [13] Siswandono, & Susilowati R. (1998). *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas dalam Rancangan Obat, dalam Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*. Surabaya: Airlangga University Press.
- [14] Siswandono, Soekardjo. (1995). *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- [15] Antonenko, Y. N., Avetisyan, A. V., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., Chertkov, V. A., Domnina, L. V., ... Skulachev, V. P. (2008). Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: Synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Moscow)*, 73(12), 1273–1287. doi:10.1134/S0006297908120018
- [16] Silachev, D., Plotnikov, E., Zorova, L., Pevzner, I., Sumbatyan, N., Korshunova, G., ... Zorov, D. (2015). Neuroprotective Effects of Mitochondria-Targeted Plastoquinone and Thymoquinone in a Rat Model of Brain Ischemia/Reperfusion Injury. *Molecules*, 20(12), 14487–14503. doi:10.3390/molecules200814487

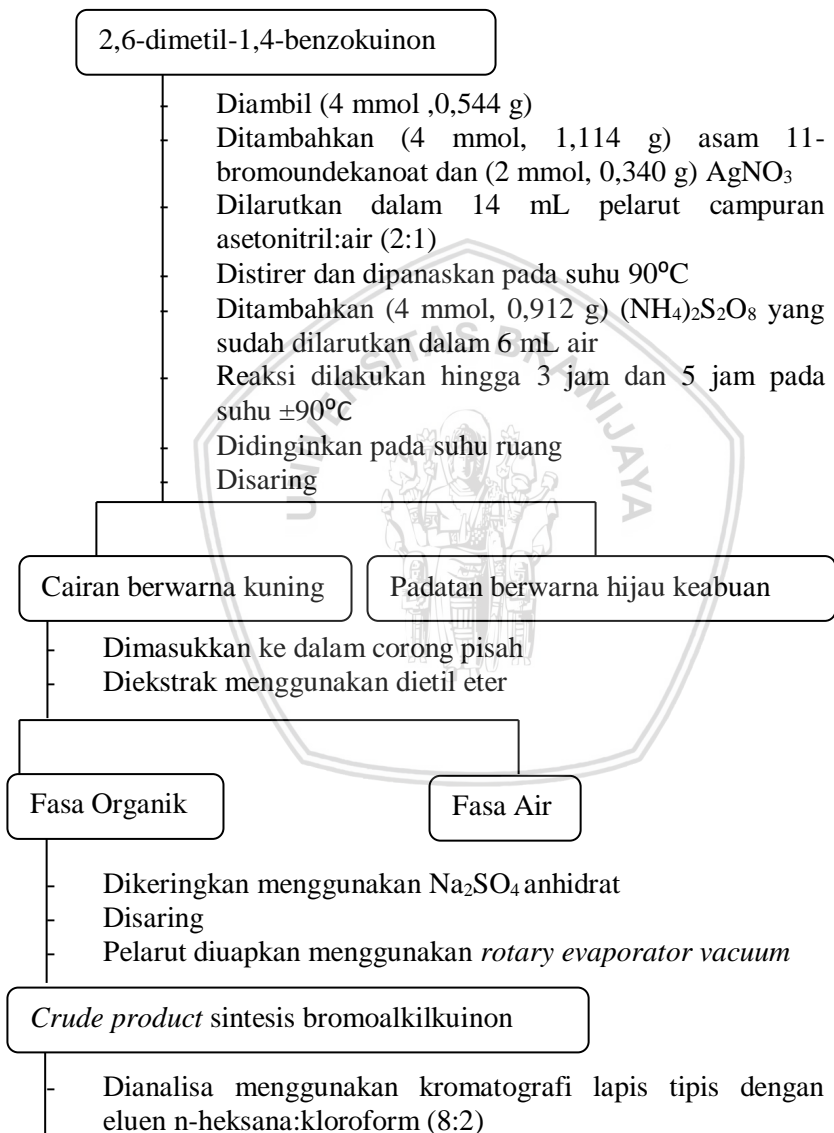
- [17] Sigma Aldrich. (2016). Material Safety Data Sheet Thymoquinone. Retrieved from <http://sigma-aldrich.com>. Diakses tanggal 1 Januari 2018.
- [18] H. Hosseinzadeh, S. Parvardeh, M.N. Asl, H.R. Sadeghnia, T. Ziaee. (2008). Effect of thymoquinone and Nigella sativa seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine*, 14(9), 621–627.
- [19] Ulfa, S. M., Sholikhah, S., & Utomo, E. P. (2017). Synthesis of Thymoquinone derivatives and its activity analysis: In-silico approach (p. 020102). doi:10.1063/1.4978175
- [20] Fessenden R. J, & Fessenden J. S. (1982). *Kimia Organik* (3rd ed.). Jakarta: Erlangga.
- [21] T. Soderberg. (2014). *Organic Chemistry with a Biological Emphasis*. University of Minnesota: Morris.
- [22] Ibrahim, H.M Sanusi, & Marham Sitorus. (2013). *Teknik Laboratorium Kimia Organik* (1st ed.). Yogyakarta: Graha Ilmu.
- [23] J. Keeler. (n.d.). *Understanding NMR Spectroscopy*, 2 ed. Cambridge: John Willey and Sons, Inc
- [24] W. Brown, C. Foote, B. Iverson, dan E. Anslyn. (2015). *Organic Chemistry* (5th ed.). Boston: Cengage Learning
- [25] Sardjoko. (1993). *Rancangan Obat* (7th ed.). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- [26] Prihatna, Yoga, & Eli Rohaeti. (2017). Pengaruh Penambahan Senyawa HDTMS terhadap Gugus Fungsi Spandex. *Jurnal Kimia Dasar*, 6(3), 98–104.
- [27] Furniss, Brian S., Antony J. Hannaford, Peter W. G. Smith, & Austin R. Tatchell. (1989). *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (Fifth.). New York: John Willey and Sons, Inc.

- [28] Pubchem. (2005). Triphenylphosphine. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triphenylphosphine#section=Top>. Diakses tanggal 8 Juli 2018.
- [29] Saputra, Rizki Rachmad. (2017). Reaksi Bromoalkilasi Senyawa 2,6-Dimetil-1,4- Benzokuinon dan Uji Kelarutan dalam Oktanol-Air. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Brawijaya.
- [30] Andrés, A., Rosés, M., Ràfols, C., Bosch, E., Espinosa, S., Segarra, V., & Huerta, J. M. (2015). Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76, 181–191. doi:10.1016/j.ejps.2015.05.008
- [31] Walters, W. P. (2012). Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 7(2), 99–107. doi:10.1517/17460441.2012.648612
- [32] Lednicer, Daniel. (2008). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis* (Vol. 7). New York: John Willey and Sons, Inc.

LAMPIRAN

Lampiran A: Skema Kerja

A.1 Sintesis Bromoalkilkuinon





Dipisahkan menggunakan kromatografi kolom dengan eluen n-heksana:kloroform (8:2)
Diuji sifat fisikokimia menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR.

Hasil

A.2 Sintesis Trifenilfosfonium bromida

Produk bromoalkilkuinon (BDQ)

Diambil (2,2 mmol, 0,58 g)
Ditambahkan (2,2 mmol, 0,78 g) Trifenilfosfin
Dilarutkan dalam 40 mL etanol
Dimasukkan ke dalam *stainless steel autoclave*
Dipanaskan pada suhu 100°C selama 8 jam
Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator*
Dilarutkan menggunakan CH_2Cl_2
Diendapkan menggunakan dietil eter

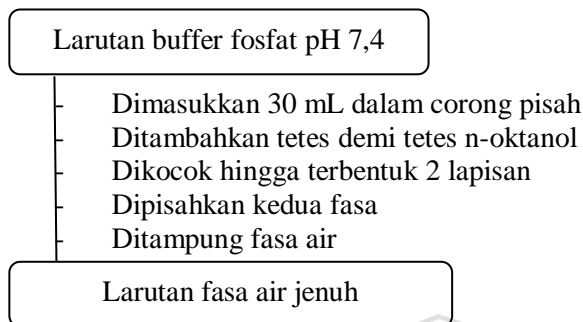
Crude product sintesis trifenilfosfonium bromida

Dianalisa menggunakan kromatografi lapis tipis dengan eluen kloroform:metanol (7:1)
Dipisahkan menggunakan kromatografi kolom dengan eluen kloroform:metanol (7:1)
Diuji sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR.

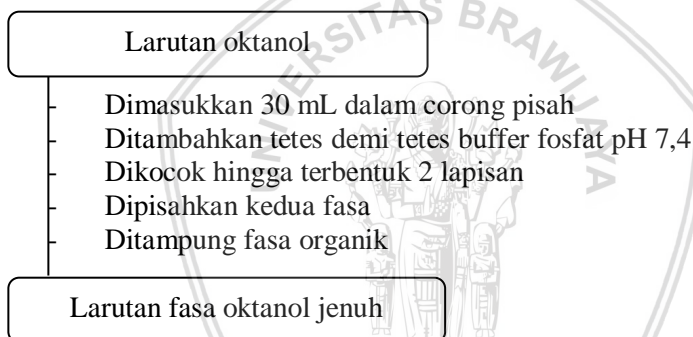
Hasil

A.3 Penentuan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air

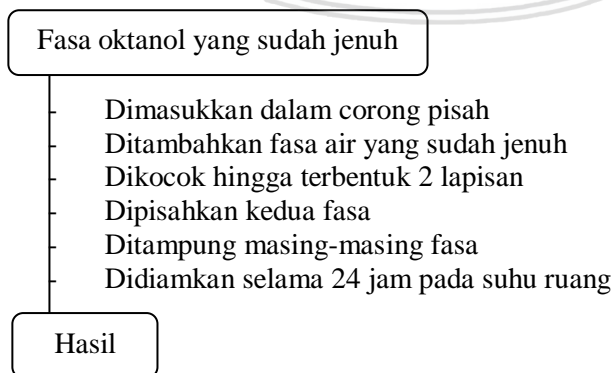
A.3.1. Penjenuhan fasa air dengan fasa n-oktanol



A.3.2 Penjenuhan fasa n-oktanol dengan fasa air



A.3.3 Preparasi n-oktanol dan air untuk penentuan nilai koefisien partisi



A.3.4 Penentuan nilai koefisien partisi menggunakan HPLC

Senyawa hasil sintesis

- Dilarutkan dalam oktanol yang telah dijenuhkan hingga mencapai konsentrasi 10 mM
- Ditambahkan fasa air yang telah dijenuhkan dengan perbandingan n-oktanol:air (3:7)
- Dikocok menggunakan *orbital shaker* selama 1 jam pada suhu ruang dengan kecepatan 200 rpm
- Dipisahkan fasa oktanol dan fasa air
- Dilakukan pengukuran masing-masing fasa menggunakan HPLC
- Dihitung koefisien partisi

Log P



Lampiran B: Perhitungan

B.1 Sintesis Bromoalkilkuinon

B.1.1 Perhitungan Massa Dimetil benzokuinon (DBQ)

$$\text{BM DBQ} = 136,15 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol DBQ} = \frac{4 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} = 0,004 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned}\text{Massa DBQ} &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 136,15 \text{ g/mol} \times 0,004 \text{ mol} \\ &= 0,544 \text{ g}\end{aligned}$$

B.1.2 Perhitungan Massa Asam 11-bromoundekanoat ($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{Br}$)

$$\text{BM HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{Br} = 265,19 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{Br} = \frac{4,2 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} = 0,0042 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned}\text{Massa HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{Br} &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 265,19 \text{ g/mol} \times 0,0042 \text{ mol} \\ &= 1,114 \text{ g}\end{aligned}$$

B.1.3 Perhitungan Massa AgNO_3

$$\text{BM AgNO}_3 = 169,8 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol AgNO}_3 = \frac{2 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} = 0,002 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned}\text{Massa AgNO}_3 &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 169,8 \text{ g/mol} \times 0,002 \text{ mol} \\ &= 0,340 \text{ g}\end{aligned}$$

B.1.4 Perhitungan Massa $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

$$\text{BM } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 = 228,2 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 = \frac{4 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} = 0,004 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned}\text{Massa } (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 228,2 \text{ g/mol} \times 0,004 \text{ mol} \\ &= 0,912 \text{ g}\end{aligned}$$

B.2 Sintesis Trifenilfosfonium bromida

B.2.1 Perhitungan massa Trifenilfosfin (PPh₃)

$$\text{BM PPh}_3 = 262,9 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mol PPh}_3 = \frac{1 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} = 0,001 \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa PPh}_3 &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 262,9 \text{ g/mol} \times 0,001 \text{ mol} \\ &= 0,263 \text{ g} \end{aligned}$$

B.2.2 Perhitungan massa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)

$$\text{BM BDQ} = 355 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol BDQ} &= \frac{1 \text{ mmol}}{1000 \text{ mmol/mol}} \\ &= 0,001 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa BDQ} &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 355 \text{ g/mol} \times 0,001 \text{ mol} \\ &= 0,355 \text{ g} \end{aligned}$$

B.3 Penentuan Nilai Koefisien Partisi dalam Oktanol-Air

B.3.1 Pembuatan Buffer Fosfat

a. Perhitungan massa NaH₂PO₄·H₂O 0.1 M

$$\text{BM Na/H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 138 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{M} \times \text{V} \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 0,1 \text{ L} \\ &= 0,01 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 138 \text{ g/mol} \times 0,01 \text{ mol} \\ &= 1,38 \text{ g} \end{aligned}$$

b. Perhitungan massa Na₂HPO₄·H₂O 0.1 M

$$\text{BM Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 268 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{M} \times \text{V} \\ &= 0,1 \text{ mol/L} \times 0,1 \text{ L} \\ &= 0,01 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} &= \text{BM} \times \text{mol} \\ &= 268 \text{ g/mol} \times 0,01 \text{ mol} \\ &= 2,68 \text{ g} \end{aligned}$$

B.3.2 Perhitungan massa penentuan nilai koefisien partisi dalam n-oktanol

B.3.2.1 Perhitungan massa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)

BM BDQ = 355 g/mol ; Volume n-oktanol = 3 mL

$$M = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000 \text{ mL/L}}{\text{Volume (mL)}}$$

$$10 \text{ mM} = \frac{\text{massa}}{355 \text{ g/mol}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$0,01 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{355 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \times 0,003 \text{ L}}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa} &= 1,065 \frac{\text{g L}}{\text{mol}} \times 0,01 \frac{\text{mol}}{\text{L}} \\ &= 0,01065 \text{ g} \\ &= 10,65 \text{ mg} \end{aligned}$$

B.3.2.2. Perhitungan massa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB)

BM C₃₆H₄₂O₂PBr = 617,1 g/mol ; Volume n-oktanol = 3 mL

$$M = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000 \text{ mL/L}}{\text{Volume (mL)}}$$

$$10 \text{ mM} = \frac{\text{massa}}{617,1 \text{ g/mol}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$0,01 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{617,1 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \times 0,003 \text{ L}}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa} &= 1,85 \frac{\text{g L}}{\text{mol}} \times 0,01 \frac{\text{mol}}{\text{L}} \\ &= 0,0185 \text{ g} \\ &= 18,5 \text{ mg} \end{aligned}$$

B.3.2.3. Perhitungan massa Timokuinon

BM Timokuinon = 164,2 g/mol ; Volume n-oktanol = 3 mL

$$M = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000 \text{ mL/L}}{\text{Volume (mL)}}$$

$$10 \text{ mM} = \frac{\text{massa}}{164,2 \text{ g/mol}} \times \frac{1000}{3 \text{ mL}}$$

$$0,01 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{164,2 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \times 0,003 \text{ L}}$$

$$\begin{aligned} \text{massa} &= 0,4926 \frac{\text{g L}}{\text{mol}} \times 0,01 \frac{\text{mol}}{\text{L}} \\ &= 4,926 \times 10^{-3} \text{ g} \\ &= 4,926 \text{ mg} \end{aligned}$$

B.4 Perhitungan *yield* produk

B.4.1 Perhitungan *yield* produk BDQ 3 jam

Massa produk = 0,36 g

$$\begin{aligned}\text{Mol produk} &= \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \\ &= \frac{0,36 \text{ g}}{355 \text{ g/mol}} \\ &= 1,014 \text{ mmol}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{yield} &= \frac{\text{mol hasil produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1,014 \text{ mmol}}{4 \text{ mmol}} \times 100\% \\ &= 25,35 \%\end{aligned}$$

B.4.2 Perhitungan *yield* produk BDQ 5 jam

Massa produk = 0,40 g

$$\begin{aligned}\text{Mol produk} &= \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \\ &= \frac{0,40 \text{ g}}{355 \text{ g/mol}} \\ &= 1,127 \text{ mmol}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{yield} &= \frac{\text{mol hasil produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1,127 \text{ mmol}}{4 \text{ mmol}} \times 100\% \\ &= 28,17 \%\end{aligned}$$

B.4.3 Perhitungan *yield* produk TFB

Massa produk = 0,17 g

$$\begin{aligned}\text{Mol produk} &= \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \\ &= \frac{0,17 \text{ g}}{617,1 \text{ g/mol}} \\ &= 0,275 \text{ mmol}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{yield} &= \frac{\text{mol hasil produk}}{\text{mol teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,275 \text{ mmol}}{2,2 \text{ mmol}} \times 100\% \\ &= 12,52 \%\end{aligned}$$

B.5. Perhitungan nilai koefisien partisi produk dalam sistem oktanol-air (3:7)

B.5.1. Perhitungan nilai koefisien partisi timokuinon

B.5.1. Perhitungan nilai koefisien partisi timokuinon pada panjang gelombang 254 nm

$$\begin{aligned}\text{Log } P &= \log \{(A_o/V_o) / (A_a/V_a)\} \\ &= \log \{(66320376 \text{ V/3 ml}) / (921757 \text{ V/ 7 ml})\} \\ &= \log 167,88 \\ &= 2,22\end{aligned}$$

B.5.1. Perhitungan nilai koefisien partisi timokuinon panjang gelombang 270 nm

$$\begin{aligned}\text{Log } P &= \log \{(A_o/V_o) / (A_a/V_a)\} \\ &= \log \{(26612732 \text{ V/3 ml}) / (194722 \text{ V/ 7 ml})\} \\ &= \log 318,90 \\ &= 2,50\end{aligned}$$

B.5.2. Perhitungan nilai koefisien partisi BDQ

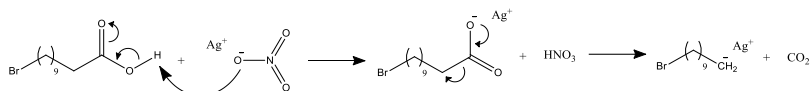
$$\begin{aligned}\text{Log } P &= \log \{(A_o/V_o) / (A_a/V_a)\} \\ &= \log \{(78097312 \text{ V/3 ml}) / (1935 \text{ V/ 7 ml})\} \\ &= \log 94174,2 \\ &= 4,974\end{aligned}$$

B.5.3. Perhitungan nilai koefisien partisi TFB

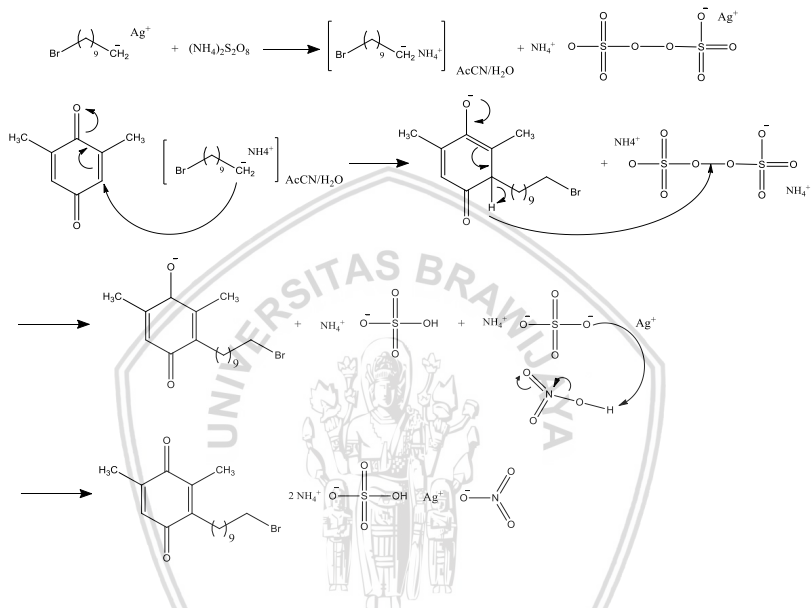
$$\begin{aligned}\text{Log } P &= \log \{(A_o/V_o) / (A_a/V_a)\} \\ &= \log \{(26065899 \text{ V/3 ml}) / (57051 \text{ V/ 7 ml})\} \\ &= \log 1066,1 \\ &= 3,03\end{aligned}$$

Lampiran C: Mekanisme Reaksi

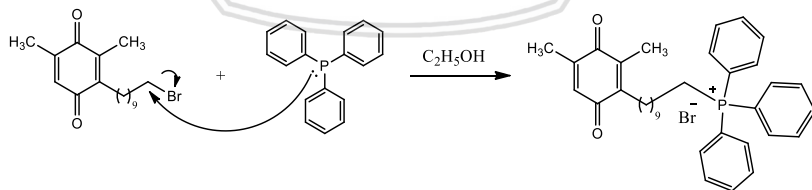
C.1 Reaksi Dekarboksilasi



C.2 Reaksi Alkilasi

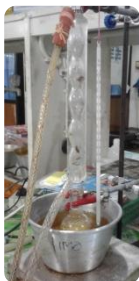


C.3 Reaksi substitusi trifenilfosfin



Lampiran D: Dokumentasi Penelitian

D.1 Sintesis Senyawa 2-(10-bromodesil)-3,5-dimetilsiklo heksa-2,5-dien-1,4-dion (BDQ)



D.1.1 Reaksi menggunakan refluks



D.1.2 Hasil reaksi



D.1.3 Ekstraksi menggunakan dietil eter



D.1.4 Evaporasi pelarut



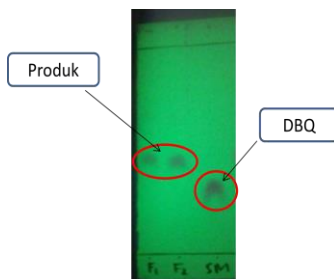
D.1.5 *Crude product*



D.1.6 Pemisahan menggunakan kromatografi kolom



D.1.7 Produk



D.1.8 Hasil KLT

D.2 Sintesis Senyawa [10-(2,4-dimetil-3,6-dioksosikloheksa-1,4-dien-1-il)desil]trifenilfosfonium bromida (TFB)



D.2.1 Reaksi dalam stainless steel autoclave



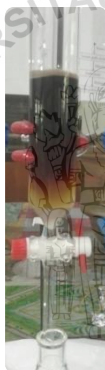
D.2.2 Hasil reaksi



D.2.3 Evaporasi pelarut



D.2.4 Crude product



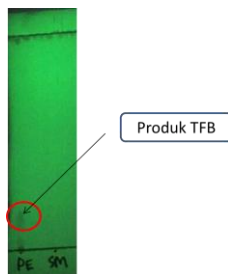
D.2.5 Pemisahan menggunakan kromatografi kolom



D.2.6 Hasil pemisahan



D.2.7 Produk



D.2.8 Hasil KLT